

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Wirkung von Thioridazin auf Haloperidol- induzierte extrapyramidalmotorische Störungen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Albert Neher
aus
Ottobeuren
München 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0031

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Wirkung von Thioridazin auf Haloperidol- induzierte extrapyramidalmotorische Störungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Albert Neher
aus
Ottobeuren
München 1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.1981



V O R W O R T

Die klinischen Untersuchungen wurden zwischen Januar und Mai 1978 in der Psychiatrischen Universitätsklinik München durchgeführt.

Ich danke allen denen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit durch Anregungen und Kritik behilflich waren. Besonders erwähnen möchte ich Herrn Dr. Karl Zander und Herrn Dr. Eckhard Rüther, die für mich immer als Ansprechpartner zur Verfügung standen, sowie die Schwestern und Pfleger der Station 0-3.

Zu besonderem Dank fühle ich mich den Patienten gegenüber verpflichtet, die mir durch ihre Mitarbeit diese Arbeit erst ermöglichten.

INHALTSVERZEICHNIS

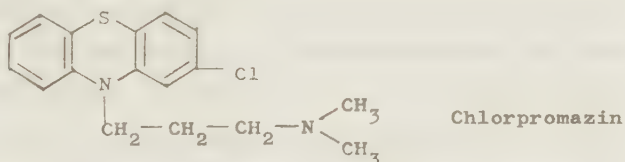
1.	Einleitung	1
1.1.	Die antipsychotische Therapie mit Neuroleptika (Entwicklung, Wirkmechanismen, Wirksamkeit, Nebenwirkungen)	1
1.2.	Wechselwirkung zwischen antipsychotischen Medikamenten (Neuroleptika)	8
2.	Problem- und Zielsetzung	14
3.	Patienten, Material und Methode	15
3.1.	Untersuchungsgang	15
3.2.	Patienten	17
3.3.	Klinische Untersuchungsmethoden	17
3.3.1.	Psychopathologie	17
3.3.2.	Extrapyramidalmotorische Störungen	20
3.3.2.1.	Simpson- Skala	21
3.3.2.2.	Webster- Skala	21
3.3.2.3.	14- Item- Skala	21
3.3.2.4.	Parkinsonoid- Selbstbeurteilungsbogen (PSB)	22
3.3.3.	Vegetative Störungen	22
3.4.	Technische Untersuchungsmethoden	22
3.4.1	Motorische Leistungsserie nach Schoppe (MLS)	23
3.4.2.	Piezoelektrische Tremormessung	26
3.4.3.	Pharmako- EEG	28
3.5.	Statistische Auswertung	29
4.	Untersuchungsergebnisse	31
4.1.	Psychopathologie	31

4.1.1.	AMP- 3	31
4.1.2.	Bf- S v. Zerssen	31
4.2.	Extrapyramidalmotorische Störungen	33
4.2.1.	Simpson- Skala	33
4.2.2.	Webster- Skala	33
4.2.3.	14- Item- Skala	33
4.2.4.	Akathisie	33
4.2.5.	Parkinsonoid- Selbstbeurteilung	35
4.3.	Neurologischer, gastrointestinaler und vegetativer Befund	35
4.4.	Technische Untersuchungsmethoden	39
4.4.1.1.	"Steadiness"	39
4.4.1.2.	"Umstecken"	39
4.4.1.3.	"Pursuit- Rotor"	41
4.4.2.	Piezoelektrische Tremormessung	42
4.4.3.	Pharmako- EEG	46
5.	Diskussion	54
6.	Zusammenfassung	65
7.	Literaturverzeichnis	68
8.	Anhang	79

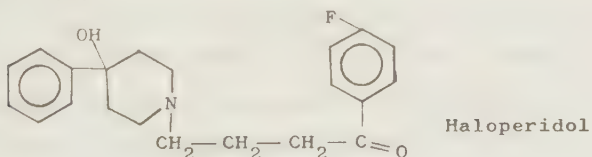
1. EINLEITUNG

1.1. Die antipsychotische Therapie mit Neuroleptika

Die Entwicklung wirksamer antipsychotischer Medikamente begann mit dem Phenothiazin- Derivat Chlorpromazin, dessen antipsychotische Wirkung 1951 erstmals beschrieben wurde. Die antihistaminische und anthelminthische Wirkung der Phenothiazine war lange zuvor bekannt (27,66).



Das 1952 isolierte Rauwolfia- Alkaloid Reserpin wirkte ähnlich wie Phenothiazin- Derivate und wurde ab 1954 ebenfalls in der Klinik zur Behandlung von Psychosen eingesetzt (61). 1958 wurden die Butyrophenone entdeckt (51), die gegenüber der antihistaminischen und sedativ- hypnotischen Wirkkomponente eine stärker ausgeprägte antipsychotische und kataléptogene Wirkung haben.



Wegen der regelmäßigen extrapyramidalmotorischen

Begleitwirkungen wurde der Begriff Neuroleptika für die antipsychotische Medikation eingeführt. 1961 wurde mit Clozapin erstmals ein nicht kataleptogenes antipsychotisches Medikament beschrieben (93,94).

Der antipsychotische Wirkmechanismus der Neuroleptika ist bisher nicht hinreichend geklärt. Neuroleptika blockieren unter anderem Dopamin- Rezeptoren im Zentralnervensystem. Gegenregulatorisch werden Synthese und Freisetzung von Dopamin erhöht (22,83), diese Vorgänge unterliegen aber einer Adaptation. Es wurde vermutet, daß ein Zusammenhang zwischen funktioneller Hyperaktivität dopaminergere Systeme mit psychotischen Störungen besteht (1). Die neurophysiologische Wirkung von Dopamin als Neurotransmitter ist, soweit bekannt, überwiegend inhibitorischer Natur (62). Nigro- striatale, mesolimbische, mesocortikale und tubero- infundibuläre dopaminerge Projektionsbahnen können als gesichert gelten (54). Im weiteren wirken Neuroleptika in unterschiedlicher Weise auf neuronale Enzyme wie die Tyrosin- Hydroxylase (106) und dopamin- sensitive Adenylat- Zyklase (55), direkt und indirekt auf cholinerge (40) und GABA- erge (69) Mechanismen, sowie auf Histamin- (71), Serotonin- (36), Noradrenalin- (6,16) und Peptidhormon (z.B. Endorphin)- Rezeptoren (96).

Im Tierexperiment haben sich drei pharmakologische Versuchsanordnungen als wichtig erwiesen (18):
die Untersuchung der kataleptogenen Wirkung;
die Untersuchung des Apomorphin- Antagonismus;
die Untersuchung des bedingten Fluchtreflexes.

Die genannten Wirkungen ließen sich bei allen bisher bekannten Neuroleptika mit Ausnahme von Clozapin und einiger Benzamid- Derivate in unterschiedlicher Ausprägung nachweisen.

Die kataleptogene Wirkung (Akinese, Rigor) der Neuroleptika im Tierexperiment (72) steht in Beziehung zu den extrapyramidalmotorischen Symptomen beim Menschen. Unter der Annahme, daß extrapyramidal-motorische Symptomatik (EPS) und antipsychotische Wirkung fest gekoppelt seien, betrachtete H a a s e die EPS- Ausprägung als entscheidende Meßgröße für die antipsychotische Wirksamkeit eines Neuroleptikums (38). Die Wirkung der nicht- kataleptogenen antipsychotischen Substanzen läßt sich mit dieser Hypothese nur schwer in Übereinstimmung bringen (7,37,103).

Vor allem bei akut psychotischen Patienten beeinflussen die Neuroleptika die psychotische Erregung, Wahn und Sinnestäuschungen. Psychische Aktivität und Spannung können herabgesetzt werden, ohne daß Schlaf oder Narkose induziert werden. Wesentlich ist also,

daß es bei "erhaltenem Bewußtsein zu einer Trieb-, Antriebs- und Affekthemmung kommt, die sich in einer Spannungsverminderung, in einer relativen Indifferenz gegenüber der Umwelt und einer Verminderung der psychomotorischen Aktivität bemerkbar macht" (65).

Klinisch besteht eine Indikation für die therapeutische Verabreichung von Neuroleptika - neben sozio- und psychotherapeutischen Maßnahmen - bei psychomotorischen Erregungszuständen und akuten psychotischen Zustandsbildern mit Angst, Wahnsymptomatik, Trugwahrnehmungen und formalen Denkstörungen. Der Wert einer Erhaltungstherapie bei chronisch schizophrenen Psychosen ist umstritten, allerdings könnte es bei Patienten nach Absetzen einer Langzeittherapie in einem hohen Prozentsatz nach ca. 3 Monaten zu einer Verschlechterung kommen (41).

Die verschiedenen Neuroleptika beeinflussen die akuten psychotischen Zielsyndrome jeweils in etwas unterschiedlicher Art und Weise. So wirken die Butyrophenone im Vergleich zu den trizyklischen Neuroleptika (Phenothiazine) stärker antipsychotisch, aber auch stärker kataleptogen, weniger sedierend und nicht delirogen. Doch muß betont werden, daß die individuelle Ansprechbarkeit auf Neuroleptika innerhalb weiter Grenzen Schwankungen unterliegt. So

werden antipsychotische Medikamente nur bei einem Teil psychotischer Patienten mit deutlichem Erfolg eingesetzt, während bei einem anderen Teil nur ein geringer oder kein therapeutischer Effekt zu beobachten ist (24)

Die unerwünschten Wirkungen der Neuroleptika lassen sich in neurologische und vegetative, endokrinologische und psychische unterteilen. Als neurologische Nebenwirkung tritt bei ca. 30 % vor allem der jüngeren Patienten nach Tagen - oft schon nach Stunden - die sogenannte Früh dyskinesie auf. In charakteristischer Weise kommt es paroxysmal zu einem unwillkürlichen Herausrecken der Zunge und zu Verkrampfungen der Schlundmuskulatur. Weiterhin werden Blickkrämpfe, mimische Hyperkinesien, Trismus und Opisthotonus sowie am Hals torticollis- artige und an den Extremitäten choreathetotische Bewegungsstörungen beobachtet (3,45,57,67,84). Infolge einer starken dystonen Verkrampfung der Atem- und Kehlkopfmuskulatur können in sehr seltenen Fällen lebensbedrohliche Zustände entstehen (64).

Mit einer Latenz von wenigen Tagen kommt es bei 30-40 % der Patienten zur Entwicklung eines medikamentösen Parkinsonoids (14,29). Das pharmakogene

Parkinsonoid ist im wesentlichen gekennzeichnet durch Rigor und Akinese. Rigor ist eine Form der muskulären Hypertonie mit ziemlich gleichmäßigem teigigen Dehnungswiderstand und ist oft mit einem "Zahnradphänomen" verbunden. Die Akinese ist dadurch gekennzeichnet, daß Bewegungsabläufe gebremst und reduziert sind, nur mit Mühe zu Ende geführt werden bei erhaltener Muskelkraft; mimische und gestische Ausdrucks- und Mitbewegungen fehlen weitgehend, Gesicht und Haltung erscheinen starr; der Gang ist "klebend" mit kleinen schlürfenden Schritten bei krummer, leicht gebeugter Haltung des Rumpfes und der Gliedmaßen.

Der charakteristische Parkinson- Tremor - ein Ruhetremor mit 4- 8 Schlägen pro Sekunde, der bei Einleitung einer intendierten Bewegung vorübergehend aussetzt, sich bei psychischer Erregung verstärkt und im nicht zu tiefen Schlaf verschwindet - ist unter neuroleptischer Medikation in dieser Form seltener zu beobachten.

Nebenwirkungen im Bereich des autonomen Nervensystems sind Sialorrhoe bzw. Mundtrockenheit (abhängig von der jeweiligen anticholinergen Potenz des Neuroleptikums), Salbengesicht durch Talgdrüsenüberfunktion, Obstipation, Schlafstörungen, Akkomodationsstörungen

und orthostatische Regulationsstörungen. Weitere Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Amenorrhoe bei der Frau, Gynäkomastie und Potenzstörungen beim Mann, Appetitsteigerung und in sehr seltenen Fällen intrahepatische Cholestase (26).

Psychische Begleiterscheinungen sind üblicherweise Sedation, in seltenen Fällen aber auch paradoxe Erregungszustände möglicherweise im Rahmen akathischer Unruhe oder delirante Syndrome bei Überdosierung von Phenothiazinen.

Spätdyskinesien, die nach mehrwöchiger bis mehrmonatiger Behandlung mit Neuroleptika bei etwa 10 % der Patienten (die epidemiologischen Angaben schwanken zwischen 0.5 und 50 %!) auftreten, stellen ein besonderes Problem dar. Es handelt sich um unwillkürliche Bewegungsstörungen vor allem im Bereich der Schlund-, Mund- und Gesichtsmuskeln und selten im Bereich der Extremitäten (15,99), die sich nach Absetzen der Neuroleptika verstärken können, häufiger nicht - oder teilweise im Verlauf von Monaten - reversibel sind und therapeutisch schwer beeinflussbar erscheinen. Die Gabe von Anticholinergika über längere Zeit könnte ihr Auftreten begünstigen (58,88).

1.2. Wechselwirkung zwischen antipsychotischen Medikamenten (Neuroleptika)

Die Kombination mehrerer Neuroleptika ist praktisch sehr häufig und wird üblicherweise mehr nach subjektiven Erfahrungsgrundsätzen als nach wissenschaftlichen Kriterien vorgenommen (35). Theoretisch könnten dabei angestrebt werden Verringerung oder Verhütung von Nebenwirkungen durch wechselseitige antagonistische Effekte, Gesamtdosisreduktion durch Kombination vorwiegend sedierender mit vorwiegend antipsychotisch wirkender Neuroleptika.

Bei Neuroleptika können Wechselwirkungen im Bereich der Pharmakodynamik erwartet werden (38,73,86,97), die sich auf Kombinationseffekte auswirken könnten.

Neuroleptika mit ähnlicher Wirkungsqualität und ähnlicher Pharmakodynamik erscheinen in Kombination weniger sinnvoll (8,12,33,43,44,78,80,89). Die Kombinationstherapie sollte auch nicht dazu verwandt werden, insgesamt die Dosis zu erhöhen, wie das H o l l i s t e r beobachtet hatte (43). Erfolgt die angestrebte Dosisreduktion des einzelnen Neuroleptikums nicht, verschlechtert sich unter Umständen das Therapieergebnis durch Addition gleicher Nebenwirkungen. So führen z.B. Kombinationen zwischen Phenothiazin- Derivaten mit aliphatischer oder

Piperidyl- Seitenkette leicht zu Übersedierung oder vegetativen Begleitsymptomen. Bei Kombinationen innerhalb der Phenothiazingruppe mit Piperazinyl-Seitenkette sollen häufig extrapyramidalmotorische Reaktionen einschließlich Spätdyskinesien beobachtet worden sein (43).

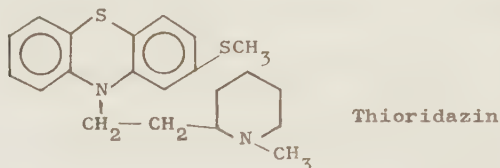
Kardiovaskuläre (98) und toxische Auswirkungen werden ebenfalls bei ungünstigen Kombinationen beobachtet (10,11,18).

Falls ein zusätzliches Neuroleptikum "unterdosiert" verabreicht wird, könnte der therapeutische Nutzen in Frage stehen (12,74).

Von verschiedenen Autoren wird bei einer Kombination von Neuroleptika mit Clozapin tierexperimentiell eine Abnahme der pharmakogenen Katalepsie (5,85,100) und humanpharmakologisch eine signifikante Besserung der unter Haloperidol auftretenden Frühdyskinesien, der Akathisie, des Parkinsonoids sowie der Spätdyskinesien beobachtet (103). Dies führte zur Annahme einer anticholinergen Wirkkomponente (75,103).

Clozapin wirkt vorwiegend auf mesolimbische und mesocortikale, weniger auf nigro-striatale Dopamin-Rezeptoren im Gegensatz zu den anderen Neuroleptika (106).

Schon länger wird die Möglichkeit diskutiert, dem Neuroleptika- induzierten Parkinsonoid mit stärker anticholinergen Phenothiazinen entgegen zu wirken. Einige Autoren (35,103) beschreiben die Kombination von Neuroleptika mit Thioridazin, einem Pharmakon mit vergleichsweise hoher anticholinergischer Potenz. Allerdings wurde gelegentlich ein Rebound- Phänomen beobachtet, das heißt, nach Absetzen von Thioridazin kam es zu einem überschießenden, äußerst starken Parkinsonoid, das auf Anticholinergika schlecht anspricht (25).



Thioridazin, ein Phenothiazin- Derivat vom Piperidin- Typ, wirkt sedierend bei geringer Ausprägung extrapyramidalmotorischer Störungen (101), anxiolytisch, neuroleptisch- distanzierend und stimmungsaufhellend (87). Thioridazin, das auch als "Breitbandneuroleptikum" bezeichnet wird, findet wegen seiner sedierenden Eigenschaften Anwendung bei psychotischen Erkrankungen mit psychomotorischen Erregungszuständen, wegen seiner anxiolytischen und thymoleptischen Qualitäten bei ängstlich gefärbten Psychosen.

Nach P r a s a d (81) wirkt Thioridazin auch auf die Angstsymptomatik bei Depressiven sogar besser als Imipramin. H o l d e n (42) berichtet über eine deutliche Besserung der Psychopathologie bei chronisch Schizophrenen unter Thioridazin. Weiterhin wird Thioridazin in der Gerontopsychiatrie angewendet, wo mit Erfolg Symptome wie Unruhe, Aggressivität, nervöse Spannung und Schlafstörungen gebessert werden. Auch in der Kinderpsychiatrie wird es vor allem bei hyperkinetischen und psychoreaktiven Verhaltensstörungen als Folge frühkindlicher oder anderer Hirnschädigungen eingesetzt (82). Weiterhin ist Thioridazin bei Abstinenzerscheinungen bei Alkoholkranken gegeben worden (70).

Thioridazin und Clozapin verdrängen besonders stark Substanzen, die spezifisch mit Acetylcholin- Rezeptoren vom muscarinartigen Typ reagieren (75). Sie zeigten die stärksten anticholinergen Eigenschaften bei geringsten extrapyramidalmotorischen Effekten von allen bekannten antipsychotisch wirksamen Substanzen. Tierexperimentiell bewirkt Thioridazin im Gegensatz zu dem nicht kataleptogenen Clozapin in seltenen Fällen durchaus Störungen im extrapyramidalen System (72). Auch in der klinischen Praxis lassen sich unter Thioridazin gelegentlich Zeichen

einer extrapyramidalmotorischen Beeinflussung beobachten.

Die besonders häufige Kombination von Neuroleptika mit anticholinergen Substanzen zur Antagonisierung der EPS wie z.B. Trihexyphenidyl und Biperiden wird in der Literatur widersprüchlich behandelt. Während mehrere Autoren bestätigt haben, daß Inzidenz von Spätdyskinesien bei einer derartigen Medikamentenkombination häufig ist (58,59,52,68,78,88), sind klinisch relevante unerwünschte Interaktionen bei der akuten Psychosenbehandlung nur von wenigen Arbeitsgruppen herausgestellt worden. So soll die additive anticholinerge Medikation gelegentlich die antipsychotische Wirksamkeit der Neuroleptika reduzieren (39,44,91,92), Nebenwirkungen wie paradoxe Unruhezustände oder Schlafstörungen können sich unter Umständen addieren. Diese Untersuchungsbefunde sind nicht durchgehend von allen Autoren bestätigt worden (28) , außerdem sind die Auswirkungen von Anticholinergika auf pharmakodynamische Parameter der Neuroleptika uneinheitlich. Der Einsatz von Anticholinergika läßt sich seit der Einführung der kataleptogenen Butyrophenone häufig nicht umgehen, da ein Ausbleiben der EPS bei mehrwöchiger Applikation doch eher als Ausnahme bezeichnet werden

muß (29). Trotzdem sollten die Daten über das erhöhte Risiko einer Spätdyskinesie heute in jedem Fall zur Zurückhaltung veranlassen gegenüber der anticholinergen Begleitmedikation, die möglichst nicht schon bei Behandlungsbeginn prophylaktisch zu verordnen ist (23,32,68,95), und deren Medikation von Zeit zu Zeit überprüft werden sollte (28).

Es konnte auch gezeigt werden, daß durch Modifikation der Applikation (abendliche Einmaldosis) oder auch vorsichtige Dosisreduktion eine anticholinerge Begleitmedikation umgangen werden kann (80). Mehrere kontrollierte Studien konnten zeigen, daß extrapyramidale Nebenwirkungen nach dem Absetzen der Antiparkinson-Medikation nur in etwa 20 % wieder auftraten (21,28,32,60,76,77).

2. P R O B L E M - U N D Z I E L S E T Z U N G

- 2.1. Wissenschaftliche Kriterien für die Kombination von Neuroleptika mit dem Ziel, erwünschte Wirkungen zu addieren und unerwünschte Wirkungen gegenseitig zu reduzieren, sind derzeit nicht ausreichend vorhanden.

Es wurde gezeigt, daß Haloperidol- induzierte EPS durch zusätzliche Gabe von Clozapin erfolgreich reduziert werden können. Dies erscheint gegenüber einer zusätzlichen Gabe von Anticholinergika vorteilhaft, da bei diesen negative Rückwirkungen nicht ausgeschlossen sind.

- 2.2. In einer offenen Studie soll geprüft werden, ob ein Neuroleptikum mit starker anticholinergischer Potenz wie Thioridazin ebenfalls geeignet ist, Butyrophenon-induzierte EPS zu antagonisieren. Hierbei sollen neue methodische Ansätze zur klinischen EPS- Beurteilung neben bewährten Methoden verwendet werden.
- 2.3. Es soll geprüft werden, ob sich Effekte einer solchen Kombinationstherapie auf psychopathologische Syndrome nachweisen lassen.
- 2.4. Es soll versucht werden, durch motorische Leistungstests, Tremormetrie und EEG- Frequenzanalyse objektive Parameter für die Wirkung und Wechselwirkung von Neuroleptika zu erarbeiten.

3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE

3.1. Die Untersuchung wurde als offene Studie durchgeführt.

Die Studie erstreckte sich über 13 Tage, untersucht wurden die Patienten jeweils zu Beginn (Tag 0) unter Placebo-Medikation, nach 4 Tagen niedriger Thioridazin-Gabe (Tag 4), nach 4 Tagen höherer Thioridazin-Gabe (Tag 8) und zuletzt nach 4-tägiger Placebo-Gabe (Tag 12). Folgende Parameter wurden jeweils gemessen: Psychopathologie mit AMP und BfS. v. Zerssen, EPS - Symptomatik mit Simpson-, Webster-, 14-Item-Parkinsonoid- und Selbstbeurteilungsskala, Tremor und Rigor mit der Motorischen Leistungsserie (MLS) nach Schoppe und piezoelektrischem Kristall, sowie EEG. Außerdem wurde noch Routinelabor, EKG und klinisches EEG gemacht. An den Tagen 1, 5, 9 wurde zusätzlich die EPS - Symptomatik geprüft und die Selbstbeurteilungsskala ausgefüllt (siehe Tab.Nr. 1).

Tabelle Nr. 1

Untersuchungsplan

Unter. Tag	Dosis	Untersuchungen	auf Stat. durchzuf.
0	Placebo	EPMS, Bf-S v. Zerssen, AMP, Tremor, MLS, PSB, Comp. EEG	Labor, EKG, klin. EEG
1	75 mg		
2	75 mg	EPMS, PSB	
3	75 mg		
4	75 mg	EPMS, Bf-S v. Zerssen, AMP, Tremor, MLS, PSB, Comp. EEG	Labor, EKG, klin. EEG
5	225 mg		
6	225 mg	EPMS, PSB	
7	225 mg		
8	225 mg	EPMS, Bf-S v. Zerssen, AMP, Tremor, MLS, PSB, Comp. EEG	Labor, EKG, klin. EEG
9	Placebo		
10	Placebo	EPMS, PSB	
11	Placebo		
12	Placebo	EPMS, Bf-S v. Zerssen, AMP, Tremor, MLS, PSB, Comp. EEG	Labor, EKG, klin. EEG

Legende: Bf-S v. Zerssen: Befindlichkeitsskala

MLS : Motorische Leistungsserie nach Schoppe

PSB : Parkinsonoid- Selbstbeurteilungsskala

EPMS: Simpson-, Webster- und 14- Item-

Parkinsonoid- Skala

- 3.2. Insgesamt nahmen 9 Patienten im Alter von 22 bis 48 Jahren an der Studie teil, das Durchschnittsalter betrug 31 Jahre (siehe Tab. Nr. 2). Eine weibliche Patientin konnte nicht vollständig untersucht werden, daß nur 8 Patienten auszuwerten waren.

Einschlußkriterien waren Haloperidol- Medikation, anticholinerge Zusatzmedikation (Biperiden), mittelgradige Ausprägung der EPS (entsprechend 0.8 bis 2.0 auf der Simpson- Skala) nach Absetzen von Biperiden. Die Haloperidol- Dosierung lag zwischen 4 und 28 mg pro Tag, die Biperiden- Medikation von 2 bis 5 mg pro Tag wurde durchschnittlich 5.6 Tage vorher abgesetzt. Bei 3 Patienten mußte die Untersuchung am 7., 9. und 10. Tag wegen starker EPS abgebrochen werden.

- 3.3. Verschiedene klinische Untersuchungsmethoden wurden zum Nachweis einer Medikamenteninteraktion herangezogen.

- 3.3.1. Die Psychopathologie wurde mit dem AMP- 3 Bogen (AMP steht für Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) und der Skala von v. Zerssen beurteilt. Die AMP- Skala entstand 1971 in einer internationalen Arbeitsgemeinschaft und ist eine im deutschen Sprachraum verbreitete Beurteilungsskala. Sie enthält 123 Begriffe für den

Tabelle Nr. 2

9 Patienten mit Haloperidol- induzierten EPS nach
Absetzen von Biperiden

Pat. Nr.	Alter	Geschlecht	ICD	Erstmedik. vor J./ Mon.	aktuelle Medik. seit Wochen	Somat. Fakt.	Haldol in mg zu Beginn	Haldol in mg aktuell seit Tagen
1	22	m	295.1	8 J.	4 W.	Ø	28	28
2	28	w	295.3	2 J.	7 W.	Ø	16	8 / 6 T.
3	48	m	295.3	22 J.	7 W.	+ ¹	5 250 N.	4 / 10 T.
4	25	m	295.7	18 M.	4 W.	Ø	80	12 / 3 T.
5	28	m	295.3	3 M.	4 W.	Ø	48	28 / 3 T.
6	29	w	295.7	8 J.	3 W.	+ ²	36 20 V.	16 / 3 T.
7	33	w	296.1	6 M.	4 W.	Ø	9	8 / 6 T.
8	33	m	295.6	17 J.	12 W.	Ø	36 10 T.	3 ml lmap
9	35	w	296.1	2 J.	3 W.	+ ³	9	9
$\bar{x}$	31.2 J.			6.8 J.	5.5 W.		29.6	13.4
S_D	7.54			7.8	2.9		24.0	8.8

Legende: +¹ : anamnestisch Commotio, kardiovaskuläre
Störungen

+² : anamnestisch chronische Pyelonephritis

+³ : anamnestisch Strumektomie

N. bei Pat. 3 : Neurocil

V. bei Pat. 6 : Valium

T. bei Pat. 8 : Taxilan

Tabelle Nr. 2

9 Patienten mit Haloperidol- induzierten EPS nach
Absetzen von Biperiden

Pat. Nr.	Biperiden (mg)	abgesetzt vor (Tagen)	zusätzliche Medikation	Dropout (Tag)	EPS-Symptomatik	EKG	klin. Global- beurteilung
1	4	7 T.	Aspirin, Chloralhydrat	8	s	n	0 abnorm.
2	4	4 T.	Hydergot, Laxantien, Astonin	-	m	n	4 abnorm.
3	4	6 T.	Ø	11	l	n	normal
4	5	3 T.	Aspirin, Chloralhydrat	-	m	n	0,4 Nv., 8,12 abnorm.
5	5	4 T.	Hydergot	-	l	n	4 abnorm.
6	4	1 T.	Ø	10	s	n	4,8 Nv. 12 abnorm.
7	2	13 T.	Flurazepam, Mysteclin	-	m	n	normal
8	4	9 T.	Hydergot, Chloralhydrat	-	m	n	normal
9	4	3 T.	Chloralhydrat	-	l	n	12 Nv.
$\bar{x}$	5.6 T.						
S_D	3.7						

Legende: EPMS- Symptomatik Tag 0:

s = stark, m = mittel, l = Leicht

EEG: Nv. = Normvariant

psychiatrischen Befund.

Die statistische Auswertung hat zu unterschiedlichen Syndrombildungen geführt. Die von uns verwendete syndromale Differenzierung des AMP- Bogens basiert auf der statistischen Analyse von B a u m a n n (17).

Selbstbewertungsskalen, die die gesamte Psychopathologie abdecken, sind bei psychotischen Patienten naturgemäß unzuverlässig. Das depressive Syndrom dagegen läßt sich über eine Selbstbeurteilung erfassen. Die statistisch am besten abgesicherte Selbstbeurteilungsskala ist die von v. Zerssen. Bei diesem Fragebogen ist der Bias des Untersuchers ausgeschaltet, doch ist die Gültigkeit von der Mitarbeit und in gewissem Maße auch von der Fähigkeit zur Selbsteinschätzung des Patienten abhängig, was bei psychisch Kranken oft problematisch ist. Nervöse Gereiztheit kann eine falsch positive "Depressivität" zum Ausdruck bringen, während schwerstdepressive Patienten häufig einen falsch niedrigen Depressionsgrad erreichen (104, 105).

- 3.3.2. Die Bedeutung der unerwünschten extrapyramidalmotorischen Symptome bei der Neuroleptikatherapie bedingt, diese Symptome genau quantitativ zu erfassen. In einer ersten EPS- Skala (92) waren Symptome wie

Tremor und Speichelfluß nicht enthalten. Die von
3.3.2.1. S i m p s o n neu entwickelte Skala enthielt nun
folgende 10 Items:

Gang - Armfall - Beweglichkeit der Schulter -
Rigidität im Ellenbogen - Rigidität im Hand-
gelenk - Beinpendeln - Kopffall - Glabella
Reflex - Tremor - Speichelfluß.

Jedes Item wurde nun auf einer 5- Punkte- Skala
eingestuft, wobei 0 völliges Fehlen und 4 höchste
Ausprägung eines Symptoms bedeutet. Der Gesamtwert
ergibt sich aus der Addition der einzelnen Items
geteilt durch 10. Die Reliabilität der Skala wurde
in einem Doppel- Blind- Versuch getestet (89).
Außerdem ergab der Versuch eine gute Validierung.

3.3.2.2. Die 1968 eingeführte W e b s t e r - Skala (102) ist
vorwiegend auf die genuine Parkinson'sche Erkrankung
ausgerichtet, weniger auf das medikamentöse Parkin-
sonoid.

3.3.2.3. Da andererseits die S i m p s o n - Skala Rigidität
und Akinese sehr stark bewertet, während etwa die
Akathisie wenig Beachtung findet, wurde der Versuch
unternommen, eine EPS- Skala zu entwickeln, die dem
Spektrum pharmakologischer EPS besser gerecht werden
soll. Es wurden 14 Items zusammengestellt, deren
einzelne Ausprägungsgrade genau definiert wurden und

mit auf dem Untersuchungsbogen aufgeführt sind
(siehe Anhang 1).

3.3.2.4. Der Parkinsonoid- Selbstbeurteilungsbogen (PSB)

wurde nach klinischer Erfahrung zusammengestellt und dient zur pilotartigen Vorselektion einer Itemauswahl. Die einzelnen Fragen wurden zu folgenden Syndromen zusammengefaßt und auch orientierend ausgewertet: I) Parkinsonoid (24 Items), II) Akathisie (6 Items), III) Autonome Dysfunktion (25 Items), IV) Tremor (6 Items), außerdem wurden noch I) bis IV) zu einem EPS- Syndrom zusammengezogen. Aus den 45 Items wurde zudem noch ein V) psychoorganisches Syndrom und VI) depressives Syndrom zusammengestellt. Der Fragebogen gliedert sich in 2 Teile, wobei a) die Einschätzung des Ausprägungsgrades der Störung betrifft, b) den Grad der subjektiven Gestörtheit angibt. Die Ausprägung eines Merkmals ist ebenfalls in 5 Schweregrade unterteilt (siehe Anhang 2).

3.3.3. Neben dem neurologischen wurde noch - ebenfalls skaliert - ein vegetativer und gastrointestinaler Befund erhoben.

3.4. Bei den technischen Untersuchungsmethoden wurden als indirektes Meßverfahren zur Quantifizierung der Tremorstärke die Motorische Leistungsserie nach

Schoppe (MLS) (20), als direktes Meßverfahren ein piezoelektrischer Beschleunigungsaufnehmer verwandt (30,31).

- 3.4.1. Das Prinzip der MLS beruht darauf, dem Probanden eine motorische Aufgabe zu stellen, bei deren Durchführung ein stärkerer Tremor hinderlich ist und zu einer Verminderung der Leistung führt. Im folgenden eine kurze Beschreibung der MLS: Der Steuer- und Registrierteil enthält 4 Zähler zur Zeit-, Fehler- und Trefferregistrierung. Neben der Bedienungsmatrix befindet sich die Reihe der Funktionstasten. Durch Eindrücken der entsprechenden Taste werden die jeweiligen Teile der Arbeitsplatte in Funktion gesetzt, die Aufgaben der Zählwerke bestimmt und die Zeitmessung bzw. Zeitvorgabe eingestellt. Die Arbeitsplatte enthält für die einzelnen Tests alle Bohrungen, Fräsungen und Kontaktflächen.

Vor Versuchsbeginn wurde den Probanden das Funktionieren der Platte und der Zählwerke genau gezeigt und erklärt, wodurch die Angst vor dem Geprüftwerden und die innere Spannung deutlich nachließen. Außerdem wirkten dann die Klickgeräusche der Zähler weniger irritierend. Bei allen Testdurchführungen wurde nur die rechte Hand untersucht, während die Linke mit dem Handballen locker neben der MLS- Platte lag. Der Versuchsleiter war bei jeder einzelnen Testdurch-

führung anwesend und saß ca. 2 Meter seitlich so vom Probanden, daß er sowohl den Registrierteil, Arbeitsplatte als auch die Haltung des Betreffenden beobachten konnte. Bei auffallenden Haltungsänderungen während einer Testdurchführung wie etwa Abstützen des Kopfes, starke Annäherung mit den Augen an die MLS- Platte wurde vom Versuchsleiter eingegriffen und der jeweilige Test wiederholt. Von den insgesamt 7 Tests der MLS fanden 3 Verwendung:

- "Steadiness", der vor allem Arm- Handunruhe
(Tremor) messen soll;
- "Umstecken", der vor allem die Handgeschicklichkeit prüfen soll;
- "Pursuit- Rotor" ("Drehscheiben- Nachfahrgerät" oder "Lichtfleck- Folgegerät"), der vor allem Geschwindigkeit und Präzision von Arm- Handbewegungen messen soll, außerdem visomotorische Koordinationsfähigkeit in Verbindung mit Allgemeinfertigkeit und Konzentrationsfähigkeit.

"Steadiness": Es soll gemessen werden, wie ruhig die Hand in einer engen Begrenzung gehalten werden kann. Als Variationsmöglichkeit wurde die Arbeitsplatte bei diesem Versuch senkrecht gestellt, die Probanden stützten ihren rechten Arm mit dem Ellen-

bogen auf der Tischplatte ab. Die Lochreihe kam dabei ungefähr auf Augenhöhe.

Der Griffel wird genau bis zur halben Griffelspitze in die Mitte des jeweiligen Loches eingeführt, ohne daß der Lochrand berührt wird. Die Lochdurchmesser betragen 8.5 mm, 7.0 mm, 5.8 mm, 4.8 mm, Versuchsdurchführung in gleicher Reihenfolge.

Der Proband führt jeweils den Griffel in das entsprechende Loch, danach drückt der Versuchsleiter den Startknopf, worauf eine gelbe Lampe aufleuchtet. Wenn sie nach 32 Sekunden verlöscht, zieht der Proband den Griffel heraus. An den Zählwerken kann der Versuchsleiter dann die Anzahl der Fehler, d.h. der Berührungen der Rückwand oder der Lochränder, und die Fehlerzeit ablesen.

"Umstecken": Die Arbeitsplatte wurde horizontal gestellt und vom Versuchsleiter die 40 mm langen Metallstifte in die 25 Löcher gesteckt, die sich an der linken Seite befinden. Die Aufgabe der Probanden war nun, in möglichst kurzer Zeit alle Stifte in die Löcher auf der rechten Seite der Arbeitsplatte zu stecken. Die vier Löcher an den Enden der beiden Lochreihen haben kleine Schalter, die den Meßvorgang auslösen oder beenden. Es wurde immer von oben nach unten eingesteckt.

"Pursuit- Rotor": Auf der schwarzen Abdeckplatte sind drei Ringe mit verschiedenen Radien lichtdurchlässig. Unter der Platte ist ein drehbarer und beleuchteter Balken angebracht, der nur auf den drei Kreislinien als je 15 mm breiter Lichtfleck sichtbar wird. Angewandt wurde die Standardtestdurchführung, d.h. es wurde mit 5 Umdrehungen pro Minute begonnen und mit 15 Umdrehungen pro Minute wiederholt, Drehsinn im Uhrzeigersinn und äußere Kreisbahn.

Wird bei diesem Versuch der Griffel mit Fotozelle auf den Lichtfleck aufgesetzt, erfolgt keine Meßwertzählung. Bei Abweichung vom Lichtfleck fällt kein Licht auf die Fotozelle und die Fehlerzählung schaltet sich ein. Nachdem der Proband den kreisenden Lichtfleck sicher erfaßt hat, drückt der Versuchsleiter die Starttaste, wodurch für 2×16 Sekunden die Zählwerke eingeschaltet werden. Sowohl die Anzahl der Fehler als auch die Fehlerzeit werden gemessen.

Als Fehlerquellen in allen Versuchen nach der MLS müssen Transferleistungen in Betracht gezogen werden.

- 3.4.2. Bei der Tremormetrie mit dem piezoelektrischen Beschleunigungsaufnehmer saßen die Probanden allein in einem schallgedämpften Raum in einem bequemen

Sessel, während der Versuchsleiter vom Nebenraum aus über zwei Video- Kameras die Körperhaltung und die Fingerhaltung überprüfen konnte.

Am rechten Zeigefinger wurde ein piezoelektrischer Beschleunigungsaufnehmer (Kulite Semiconductors, GY 125-50, Kulite, Ridgefield, N.J. USA) befestigt - durch Miniaturmaße und ein Gewicht von nur 0.25 Gramm wird der zu messende Tremor durch den Meßvorgang kaum beeinträchtigt - und in folgenden vier Arm- und Handstellungen die dominante Tremorfrequenz und die mittlere Tremoramplitude abgeleitet:

- I a) : Ellenbogen auf Armlehne aufgestützt, Hand
und Finger locker;
- I b) : Ellenbogen auf Armlehne aufgestützt, Hand
und Finger gestreckt;
- II a) : Handgelenk fixiert, Finger locker;
- II b) : Handgelenk fixiert, Finger gestreckt;

In einer Voruntersuchung, in der zahlreiche Versionen der Handstellung und der Anbringung des piezoelektrischen Elements getestet wurden, zeigte es sich, daß die Meßergebnisse in sich relativ konsistent waren und sich dies varianzanalytisch nachweisen ließ. Oben aufgeführte Arm- und Handstellungen brachten die besten Ergebnisse.

Durch weitgehende Automatisierung konnte trotz des großen Dynamikbereichs der Tremorstärke (etwa 1:1000) die Forderung nach einfacher Handhabung, hohem Auflösungsvermögen und Artefaktfreiheit erreicht werden. Wenn während eines 10 Sekunden langen Meßzyklus eine Meßbereichsänderung notwendig ist, wird der Meßzyklus unterbrochen über eine umschaltbare Zeitkonstante der Integratorstufe, der neue Bereich eingestellt und automatisch eine neue Messung gestartet.

Die eigentliche Amplitudenquantifizierung erfolgt nach Gleichrichtung des Signals über eine Spannungsfrequenz-Wandlung mit nachgeordnetem elektronischem Zähler. Die Frequenzerkennungsstufe basiert auf der Messung der Nulldurchgänge. Die Steuerungsautomatik übernimmt außer der Einstellung von Meßbereich und Meßzeit auch die Bereitstellung der Schaltimpulse für einen angeschlossenen Digitalrechner.

E n g e l et al. (30,31) zeigten in einer Vergleichsuntersuchung, daß dieses Verfahren den herkömmlichen Tremormessmethoden überlegen ist.

3.4.3. Das klinische EEG wurde nach internationalem Standard (10/20) abgeleitet und ausgewertet.

Um die Pharmawirkung auf die spontane Hirntätigkeit

genauer zu erfassen, wurde das Wach- EEG quantitativ nach Gesamtleistung (Powerspektrum), Dominanter Frequenz und Dominanter Amplitude analysiert. Zur computerisierten EEG- Frequenzanalyse wurde ein AEG "Signal processor Bio 16" benutzt. Die Aufzeichnung eines 3 x 5 Minuten Ruhe- EEG's erfolgte alle 4 Tage bei Ableitung C_1A_1 und O_1A_1 , einem 45 kHz Hochpaßfilter und einer Zeitkonstante von 0,3 kHz. Nach dem Programm "LEM" wurden über Zeitabschnitten von jeweils 20 Sekunden die Mittelwerte gebildet und die Frequenzen in 4 Bänder aufgeteilt (δ : 0.5-3.75 Hz; θ : 4-7.75 Hz; α : 8-12.75 Hz; β : 13-32 Hz). Zusätzlich stellte der angeschlossene Ausdrucker ("Plotter") das Powerspektrum graphisch dar (Abb. 7).

Uns interessierte vor allem die Frage nach Korrelationen zwischen klinischer Wirksamkeit und neurophysiologischen Parametern unter Neuroleptika- Kombinationstherapie bei verschiedenen Dosierungen des Zusatz- Neuroleptikums. Unter der Annahme einer intraindividuellen Stabilität der EEG- Frequenzverteilung (47) wäre eine Änderung dieser Frequenzverteilung unter dem Einfluß zentral wirksamer Medikamente von Interesse und könnte statistisch erfaßt und gesichert werden.

3.5. Zur statistischen Auswertung der Meßergebnisse zu

verschiedenen Zeitpunkten wurde der gepaarte t-Test herangezogen. Die Auswertung zielte lediglich auf eine Trendabsicherung, bei dem kleinen Stichprobenumfang wurde auf umfangreichere statistische Verfahren verzichtet (19,79).

Die Auswertung erfolgte auf einem Hewlett Packard Rechner, Modell 9830 A.

Die Untersuchungsdaten an Tag 0 wurden statistisch verglichen gegen Tag 4, Tag 8, Tag 12.

Zusätzlich wurde der Absetzeffekt durch den rechnerischen Vergleich der Daten von Tag 8 und Tag 12 erfaßt.

4. U N T E R S U C H U N G S E R G E B N I S S E

4.1.1. Die syndromale Auswertung des AMP- 3 zeigte im Untersuchungsverlauf, daß die psychopathologische Störung weder durch die additive Gabe von Thioridazin noch durch das Absetzen an Tag 8 beeinflußt wurde (Tab. Nr. 3) - mit 2 Ausnahmen.

Das "Hostilitäts"- Syndrom verlief trendmäßig parallel zum Ausmaß der Nebenwirkungen. Während es unter 75 mg Thioridazin zu einer leichten Zunahme dieser Symptomatik kam, war mit Besserung der Nebenwirkungen unter 225 mg Thioridazin die Abnahme deutlich und verfehlte knapp das kritische Signifikanzniveau. Ebenso deutlich war die reboundartige Wiederrzunahme nach Absetzen von Thioridazin.

Tendentiell nahm das "Paranoide" Syndrom im ganzen Verlauf der Thioridazin- Zusatzmedikation ab und zeigte eine den Nebenwirkungen gleichgerichtete Zunahme nach Absetzen von Thioridazin.

4.1.2. In der Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen zeigten sich an Tag 4 eine deutliche Verschlechterung, an Tag 8 eine Besserung und wegen der starken Nebenwirkungen nach Absetzen von Thioridazin wurde der Fragebogen dann nicht mehr vollständig ausgefüllt und war an Tag 12 nicht verwertbar (Tab. Nr. 3).

Tabelle Nr. 3

Ergebnisse des AMP- 3 und der Bf- S von v.Zerssen

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	7	7	7	6
Gehemmt- depress. S.	$\bar{x}$	2.14	3.0	1.57	2.83
	S_D	2.41	2.16	1.27	3.37
Hypochondr. Syndrom	$\bar{x}$	2.71	3.14	2.14	4.33
	S_D	3.45	2.27	1.21	3.14
Somatisch- depress. S.	$\bar{x}$	1.86	2.14	1.0	1.83
	S_D	1.57	1.95	1.15	2.23
Psychoorg. S.	$\bar{x}$	2.43	2.43	1.43	2.83
	S_D	1.72	2.07	0.98	3.25
Halluzinat. Desintegr.	$\bar{x}$	0.43	0.0	0.14	0.33
	S_D	0.79	0.0	0.38	0.52
Paranoides Syndrom	$\bar{x}$	2.0	1.29	0.43	1.33
	S_D	2.45	1.11	0.79	1.51
Hostilität	$\bar{x}$	3.14	4.14	1.14	4.67
	S_D	2.41	3.39	0.9	4.27

Bf - S v. Zerssen	$\bar{x}$	20.86	41.25	25.83	
	S_D	15.87	15.59	19.36	

Legende: Mittelwerte und Standardabweichung der
verschiedenen Syndrome nach dem AMP- 3
und der Befindlichkeitsskala von v.Zerssen,
keine statistisch signifikanten Änderungen.

4.2.1. In der Simpson - Skala zeigte sich die Beeinflussung der EPS- Symptomatik im Untersuchungsverlauf besser als in den übrigen EPS- Skalen. Zu Beginn nahmen die neuroleptogenen Nebenwirkungen leicht zu, um dann gegen Tag 8 signifikant abzunehmen ($p < 0.05$). Nach Absetzen von Thioridazin erfolgte eine steile Zunahme der EPS und erreichte sehr hohe Werte. Das Ergebnis ist sowohl signifikant gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0.05$) als auch gegenüber Tag 8 ($p < 0.005$). Bei allen Patienten kam es nach Absetzen von Thioridazin zu einem deutlichen Anstieg der EPS, bei 3 Patienten mußte sogar die Untersuchung abgebrochen werden wegen zu starker Nebenwirkungen (Tab. Nr. 4).

4.2.2. Einen ähnlichen Verlauf zeigten die Ergebnisse der Webster - Skala, die Schwankungen waren jedoch deutlich schwächer ausgeprägt (Tab. Nr. 4).

4.2.3. Wie aus der Tabelle Nr. 4 ersichtlich, zeigte auch die neue 14- Item- Parkinsonoid- Skala einen ähnlichen Verlauf, brachte jedoch die Veränderungen im Untersuchungsverlauf deutlicher zum Ausdruck als die Webster - Skala.

4.2.4. Weil der Faktor Akathisie wegen seines subjektiven Störungsgehaltes von klinisch großer Relevanz er-

Tabelle Nr. 4

Ergebnisse der verschiedenen EPS- Skalen

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
Simpson- Skala	n	8	8	8	6
		1.90	1.20	1.20	2.0
		0.8	0.6	0.2	0.7
		0.95	1.25	0.8	1.2
		0.9	1.4	0.8	1.3
		0.9	0.1	0.7	1.4
		1.6	2.4	1.6	1.7
		0.9	1.6	0.7	+
		1.2	1.3	0.8	+
	$\bar{x}$	1.14	1.23	0.85	1.38
Webster Skala	S_D	0.4	0.68	0.41	0.44
		Tag 0 vs. 8 p 0.025			
		Tag 0 vs. 12 p 0.05			
		Tag 8 vs. 12 p 0.001			
14- Item- Skala	n	8	8	8	6
	$\bar{x}$	0.85	0.83	0.63	1.02
	S_D	0.27	0.38	0.23	0.34
		Tag 8 vs. 12 p 0.025			
Akathisie (2 Items aus 14- Item- Skala)	n	7	7	7	7
	$\bar{x}$	0.64	0.86	0.71	1.57
	S_D	0.63	0.85	0.70	0.35
		Tag 0 vs. 12 p 0.05			
		Tag 8 vs. 12 p 0.005			

Legende: (+): Dropout wegen zu starker EPS

schien, wurden die entsprechenden 2 Items aus der gesamten 14- Item- Skala herausgezogen und zusätzlich getrennt ausgewertet.

Einer deutlichen Verschlechterung der Akathisie an Tag 4 folgte eine ähnlich ausgeprägte Besserung an Tag 8. Die starke Verschlechterung an Tag 12 war sowohl dem Ausgangswert als auch dem Wert unter 225 mg Thioridazin gegenüber signifikant ($p < 0.01$) (Tab. Nr. 4).

4.2.5. Die Selbstbeurteilung wurde von den Patienten als relativ aufwendig empfunden, sodaß mit abschließen der Verschlechterung der Symptome die Fragebogen entweder nicht mehr oder nur unvollständig ausgefüllt wurden. Hier zeigt sich aber, daß die Selbsteinschätzung mit dem Fremdrating tendentiell gut übereinstimmt. Bei gleichem Skalierungsbereich von 0 bis 4 schätzten die Patienten den Ausprägungsgrad der Störung etwas höher ein, der Grad der subjektiven Gestörtheit lag noch darüber, allerdings waren diese Ergebnisse nicht signifikant (Tab. Nr. 5).

4.3. Bei der neurologischen Untersuchung - Muskeldehnungs- und Fremdreflexe wurden skaliert - ergab sich im Untersuchungsverlauf keine Befundänderung. Das gleiche gilt für einen halbstandardisierten und

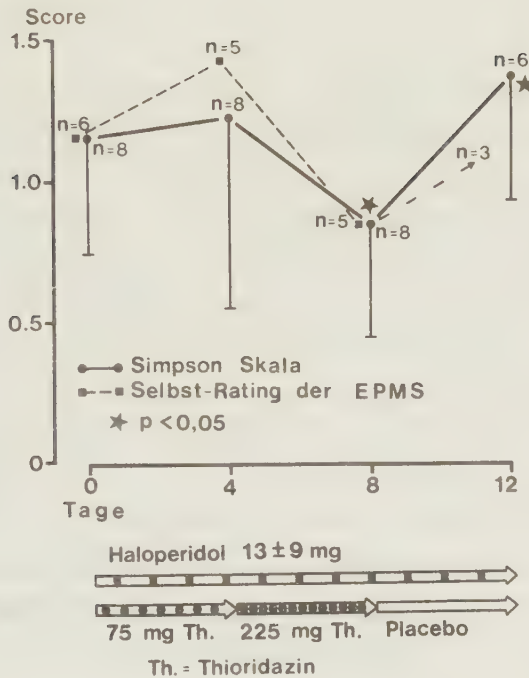
Tabelle Nr. 5

Selbstbeurteilung der Nebenwirkungen von Neuroleptika

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
PSB Ia)	n	6	5	5	3 (+)
	$\bar{x}$	1.28	1.72	0.98	1.29
	S_D	0.69	1.03	0.58	0.36
Ib)	$\bar{x}$	1.42	1.85	1.13	1.7
	S_D	0.79	1.14	0.68	0.52
PSB IIa)	$\bar{x}$	1.46	1.3	1.17	2.11
	S_D	1.08	1.3	1.11	0.42
IIb)	$\bar{x}$	1.64	1.2	1.53	2.78
	S_D	1.28	1.14	1.43	0.35
PSB IIIa)	$\bar{x}$	1.0	1.22	0.69	0.97
	S_D	0.39	0.59	0.48	0.64
IIIb)	$\bar{x}$	1.12	1.3	0.77	1.07
	S_D	0.66	0.7	0.62	0.58
PSB IVa)	$\bar{x}$	1.11	1.73	0.79	1.92
	S_D	0.61	1.54	0.88	1.56
IVb)	$\bar{x}$	1.28	1.8	0.96	2.38
	S_D	1.14	1.57	0.99	1.7
PSB I-IVa)	$\bar{x}$	1.14	1.43	0.88	1.23
	S_D	0.57	0.79	0.63	0.41
I-IVb)	$\bar{x}$	1.29	1.51	1.03	1.54
	S_D	0.7	0.86	0.78	0.41
PSB Va)	$\bar{x}$	0.95	1.53	0.89	1.37
	S_D	0.61	0.81	0.6	0.61
Vb)	$\bar{x}$	1.0	1.42	0.89	1.26
	S_D	0.66	0.67	0.45	0.39
PSB VIa)	$\bar{x}$	0.93	1.53	0.83	1.19
	S_D	0.34	0.89	0.43	0.38
VIb)	$\bar{x}$	0.9	1.33	0.84	1.25
	S_D	0.29	0.77	0.36	0.3

Legende: (+)wegen starker Störung verweigerten Patienten extensives Rating

Abbildung Nr. 1

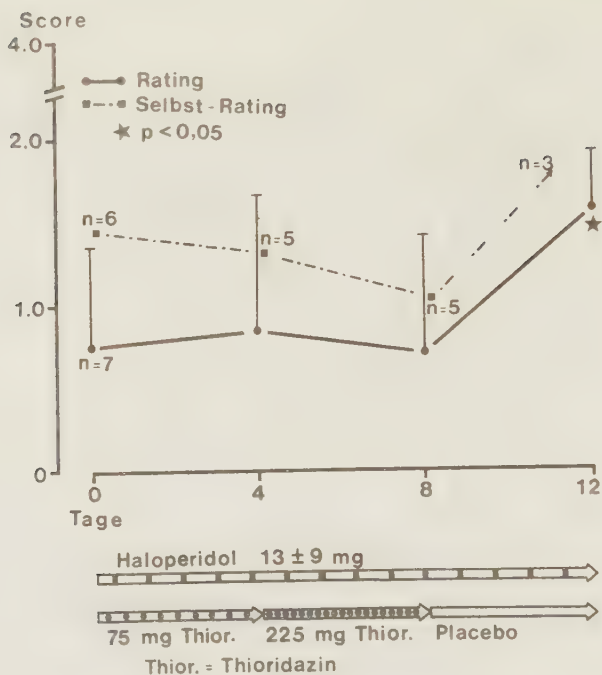


Legende: Verlauf der Ausprägung des neuroleptogenen Parkinsonoids unter zusätzlicher Gabe von Thioridazin.

Dargestellt sind Simpson- Skala sowie Selbsteinschätzung des Ausprägungsgrades der EPS. Varianz der n bei Selbsteinschätzung durch schwankende Kooperabilität der Patienten.

Legende zu Tab. Nr. 5: PSB I: Parkinsonoid, PSB II: Akathisie, PSB III: Autonome Dysfunktion, PSB IV: Tremor, PSB I-IV: EPS, PSB V: Psychorg. Syndrom, PSB VI: Depressives Syndrom

Abbildung Nr. 2



Legende: Verlauf der Akathisie unter zusätzlicher Gabe von Thioridazin.
Dargestellt sind Akathisie nach Fremd- und Selbstrating

ebenfalls skalierten vegetativen und gastrointestinalen Befund.

4.4.1.1.Im "Steadiness" ergaben sich je nach Lochgröße unterschiedliche Verläufe in Fehlerzahl und Fehlerzeit. Der steile Anstieg gegen Tag 4 war durchgängig, während dann gegen Tag 8 außer beim 8.5 mm Loch ein merklicher Abfall der Fehlerzahl zu beobachten ist, dem die Fehlerzeit mit Ausnahme des größten und kleinsten Loches parallel verlief. Gegen Tag 12 sank beim 8.5 mm Loch die Fehlerzahl deutlich, beim 7.0 mm Loch blieb sie gegenüber Tag 8 konstant, beim 5.8 mm Loch ergab sich sogar ein leichter Anstieg der Fehlerzahl, beim 4.8 mm Loch ein deutlicher Abfall. Bis auf das kleinste Loch sind die Werte am Ende der Untersuchung um mindestens das Doppelte des Ausgangswertes gestiegen.

Einen parallelen Verlauf dazu zeigten die Fehlerzeiten (Tab. Nr. 6).

4.4.1.2.Beim "Umstecken" ergab sich von Tag 0 bis Tag 8 nur eine geringe Schwankung der Zeit, an Tag 12 stieg die benötigte Zeit merklich an (Tab. Nr. 7).

Tabelle Nr. 6

Ergebnisse aus "Steadiness"

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	7	7	6	5
8.5 mm Fehlerzahl	$\bar{x}$	0.43	7.57	7.83	5.8
	S_D	0.53	11.21	14.95	12.42
Fehlerzeit	$\bar{x}$	0.43	6.71	6.67	4.20
	S_D	0.53	10.39	13.44	7.76
7.0 mm Fehlerzahl	$\bar{x}$	2.57	11.57	8.0	8.20
	S_D	2.23	17.93	9.40	15.59
Fehlerzeit	$\bar{x}$	1.43	9.43	3.33	5.40
	S_D	1.4	14.93	4.46	10.43
5.8 mm Fehlerzahl	$\bar{x}$	9.43	25.57	16.17	19.20
	S_D	10.24	39.61	25.41	35.39
Fehlerzeit	$\bar{x}$	7.43	22.57	15.83	16.40
	S_D	9.88	42.88	29.18	31.72
4.8 mm Fehlerzahl	$\bar{x}$	45.71	81.14	66.50	48.20
	S_D	32.06	73.02	64.74	56.37
Fehlerzeit	$\bar{x}$	37.86	75.29	71.50	35.40
	S_D	29.77	79.51	81.27	41.43

Tabelle Nr. 7

Ergebnisse aus "Umstecken"

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
n	7	7	6	5
$\bar{x}$	542.9	562.6	520.7	613.4
S_D	58.97	77.01	89.93	226.17

Legende: Mittelwerte und Standardabweichungen von
Steadiness und Umstecken aus der MLS nach
Schoppe

4.4.1.3. Im "Pursuit- Rotor" ergaben sich bei der langsamen Umdrehungsgeschwindigkeit im gesamten Untersuchungsverlauf eine konstant zunehmende Fehlerzahl und parallel dazu verlaufende Fehlerzeit, die allerdings von Tag 8 auf Tag 12 stärker ansteigt.

Bei schneller Umdrehungsgeschwindigkeit zeigte sich eine nahezu unveränderte Fehlerzahl an den ersten drei Meßzeitpunkten, die sich an Tag 12 deutlich verringerte. Die Fehlerzeit dagegen nahm an den Tagen 4 und 8 deutlich ab und stieg an Tag 12 noch über den hohen Ausgangswert. Bei schneller Rotation schienen die Probanden überfordert und arbeiteten wenig mit. Die Meßresultate kamen zustande, indem dem Lichtfleck teilweise nicht mehr gefolgt wurde, sondern auf dessen Vorbeiziehen an einer Stelle gewartet wurde (Tab. Nr. 8).

Tabelle Nr. 8

Ergebnisse des "Pursuit- Rotor"

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	7	7	7	5
5 U/ min.	$\bar{x}$	2.0	2.43	3.0	3.20
Fehlerzahl	S_D	1.83	1.99	3.21	3.49
Fehlerzeit	$\bar{x}$	5.0	8.71	9.71	18.20
	S_D	3.56	9.25	12.57	28.94
15 U/ min.	$\bar{x}$	12.57	11.57	11.71	8.80
Fehlerzahl	S_D	5.35	6.29	5.96	5.31
Fehlerzeit	$\bar{x}$	51.0	41.0	42.57	56.0
	S_D	32.72	37.8	37.46	56.68

Legende: Mittelwerte und Standardabweichung von Pursuit- Rotor aus der MLS nach Schoppe

4.4.2. Bei der akzelerometrischen Tremormessung zeigte sich bei palmar fixierter Hand und locker gehaltenen Fingern über den gesamten Untersuchungsverlauf eine relativ konstante Tremorfrequenz mit leichter Verlangsamung an Tag 8, die sich nach Streckung der Finger gleichmäßig erhöhte.

Bei frei gehaltener Hand und am Ellenbogen aufgestütztem Arm ergaben sich umgekehrte Ergebnisse. Einem nahezu gleichfrequenten Tremor bei lockerer Hand stand eine eindeutige Senkung nach Strecken der Hand und der Finger gegenüber.

In Abhängigkeit von der Meßsituation, der unterschiedlichen Haltung und Aktivierung der Hand bewegten sich die mittleren Frequenzwerte zwischen 7.17 und 9.54 Hz und schwankten im Untersuchungsverlauf nur wenig, ohne eindeutige trendmäßige Richtung und ohne statistische Signifikanz.

Die Schwankungen in der Tremoramplitude während des Untersuchungsganges fielen deutlicher aus. Bei palmar fixierter Hand und locker gehaltenen Fingern erhöhte sich an Tag 4 die Amplitude leicht, ging an Tag 8 wieder auf den Ausgangswert zurück und stieg dann bis Tag 12 auf das Doppelte an. Mit gestreckten Fingern erfolgte an Tag 4 ein deutlicher Anstieg

Tabelle Nr. 9

Tremormessung mit piezoelektrischem Beschleunigungs-
aufnehmer

A. Tremorfrequenz

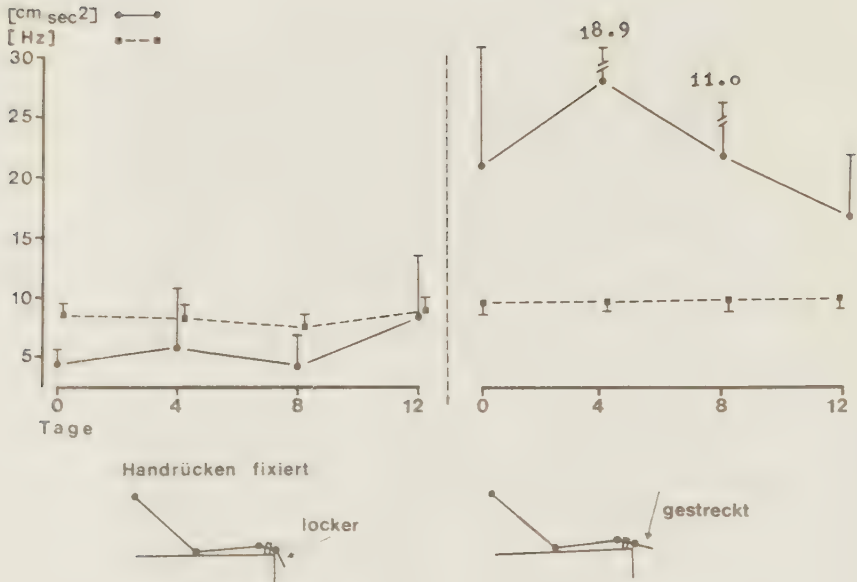
		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	7	6	7	5
I a)	$\bar{x}$	8.47	8.21	7.65	8.76
	S_D	1.01	1.67	1.27	0.91
b)	$\bar{x}$	9.54	9.49	9.33	9.43
	S_D	0.76	0.57	0.59	0.72
II a)	$\bar{x}$	8.36	7.58	7.79	8.0
	S_D	0.79	0.84	0.26	0.44
b)	$\bar{x}$	7.17	7.25	7.31	7.28
	S_D	0.62	0.75	0.51	0.46

B. Tremoramplitude

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	7	6	7	5
I a)	$\bar{x}$	4.50	5.65	4.41	8.45
	S_D	1.29	4.83	2.31	4.83
b)	$\bar{x}$	20.81	27.82	21.67	16.74
	S_D	10.43	18.93	10.99	5.43
II a)	$\bar{x}$	13.83	16.91	18.46	13.71
	S_D	3.43	15.66	7.81	5.08
b)	$\bar{x}$	23.17	26.01	28.41	24.96
	S_D	7.90	19.88	15.04	15.87

Legende: I): Hand palmar fixiert, a) Finger locker
b) Finger gestreckt
II): Hand frei gehalten, Ellenbogen auf-
gestützt, a) Finger locker
b) Finger gestreckt

Abbildung Nr. 3

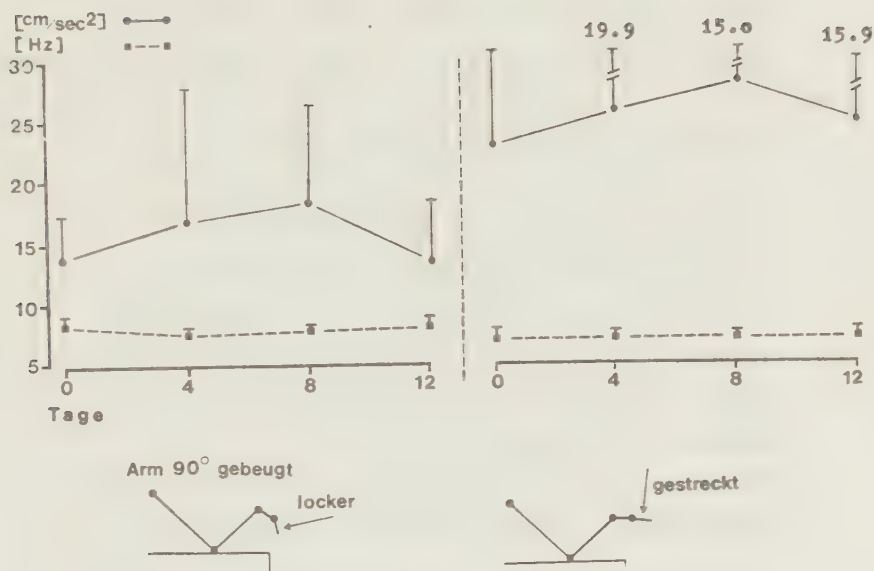


Legende: Tremormessung mit piezoelektrischem Beschleunigungsaufnehmer bei fixiertem Handgelenk.

Durchgezogene Linie kennzeichnet Tremor-amplitude (cm/sec²), unterbrochene Linie Tremorfrequenz (Hz).

Die Zeichnung unter der Graphik zeigt die jeweilige Finger- Handstellung

Abbildung Nr. 4



Legende: Tremormessung mit piezoelektrischem Beschleunigungsaufnehmer bei frei gehaltener Hand.

Durchgezogene Linie kennzeichnet Tremor-amplitude (cm/sec²), unterbrochene Linie Tremorfrequenz (Hz).

Die Zeichnung unter der Graphik zeigt die jeweilige Finger- Handstellung

der Tremoramplitude, die bis Tag 12 kontinuierlich abnahm bis unter Ausgangsniveau.

Bei frei gehaltener Hand mit lockerer Fingerhaltung nahm die Tremoramplitude bis auf Tag 8 zu und fiel dann auf den anfänglichen Wert zurück. Parallel dazu - nur auf deutlich höherem Niveau - war der Amplitudenverlauf bei gestreckten Fingern.

4.4.3.1. Im Leistungsspektrum des Pharmako- EEG's zeigten sich im Untersuchungsverlauf folgende Änderungen: in der zentralen Ableitung eine statistisch signifikante ($p < 0.01$) Aktivitätszunahme im delta- Band nach Absetzen von Thioridazin, die sich trendmäßig auch okzipital beobachten ließ. Die Aktivität bzw. Leistung in den übrigen Frequenzbändern verlief unterschiedlich. In der zentralen Ableitung nahm sie an Tag 4 leicht zu, Tag 8 ab und Tag 12 wieder zu. Okzipital war der Verlauf uneinheitlich (Tab. Nr. 10, Abb. Nr. 5).

4.4.3.2. In der Dominanten Frequenz zeigten sich unter zunehmender Thioridazin- Medikation ein Anstieg der Frequenzen im delta- Bereich, der in der okzipitalen Ableitung deutlicher ausgeprägt war. Nach Absetzen von Thioridazin ergab sich ein leichter Frequenzabfall. Die einzige signifikante Änderung war der Fre-

quenzabfall im alpha- Bereich zwischen Ausgangswert und dem unter 225 mg Thioridazin ($p < 0.05$). Die Frequenzschwankungen in den übrigen Frequenzbändern waren uneinheitlich.

Mit nur drei Ausnahmen lagen die Frequenzen okzipital höher als zentral (Tab. Nr. 12, Abb. Nr. 5).

4.4.3.3. In der Dominanten Amplitude zeigte sich in beiden Ableitungen - okzipital signifikant zwischen Ausgangswert und dem unter 75 mg Thioridazin ($p < 0.05$) - unter zunehmender Thioridazin- Medikation eine zunehmende Amplitudenverkürzung im delta- Band. Nach Absetzen von Thioridazin erfolgte im delta- Band wieder eine deutliche Zunahme der Amplitude, in der zentralen Ableitung statistisch signifikant ($p < 0.01$). Die Amplitudenverläufe in den anderen Frequenzbändern waren sehr unterschiedlich (Tab. Nr. 13, Abb. Nr. 5).

Tabelle Nr. 10

"Power"- Spektrum absolut

a) zentrale Ableitung (C_1A_1)

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	6	5	6	5
0.5- 3.75 Hz	$\bar{x}$	3.25	3.22	2.92	4.58
	S_D	1.02	0.79	1.58	1.26
	Tag 8 vs. 12 p 0.01				
4- 7.75 Hz	$\bar{x}$	2.48	3.20	2.93	3.72
	S_D	1.77	0.83	1.20	1.01
8- 12.75 Hz	$\bar{x}$	4.15	5.17	4.41	4.69
	S_D	2.12	2.01	2.08	2.43
13- 32 Hz	$\bar{x}$	2.72	3.35	2.98	3.56
	S_D	0.89	2.33	2.40	1.09

b) okzipitale Ableitung (O_1A_1)

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	6	6	6	5
0.5- 3.75 Hz	$\bar{x}$	3.83	3.12	3.38	4.57
	S_D	1.44	1.12	1.44	1.83
4- 7.75 Hz	$\bar{x}$	2.63	2.74	3.28	3.15
	S_D	1.83	0.73	0.97	1.79
8- 12.75 Hz	$\bar{x}$	5.58	6.18	7.14	5.28
	S_D	1.33	1.53	1.34	2.61
13- 32 Hz	$\bar{x}$	3.30	3.91	4.34	3.36
	S_D	0.38	2.73	2.58	1.15

Legende: Mittelwerte und Standardabweichungen
in den 4 Frequenzbändern des "Power"-
Spektrum absolut bei zentraler und
okzipitaler Ableitung

Tabelle Nr. 11

"Power"- Spektrum relativ

a) zentrale Ableitung (C_1A_1)

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	6	5	6	5
0.5- 3.75 Hz	$\bar{x}$	26.12	24.11	22.92	27.21
	S_D	6.18	9.55	7.33	11.20
	Tag 0 vs. 8 p 0.05				
4- 7.75 Hz	$\bar{x}$	16.72	20.20	21.10	20.04
	S_D	5.51	5.95	4.89	3.57
8- 12.75 Hz	$\bar{x}$	29.56	29.04	28.62	25.64
	S_D	7.87	10.52	10.64	10.01
13- 32 Hz	$\bar{x}$	20.53	19.67	17.98	20.07
	S_D	7.29	9.73	6.79	6.37

b) okzipitale Ableitung (O_1A_1)

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	6	6	6	5
0.5- 3.75 Hz	$\bar{x}$	24.73	21.47	19.48	27.46
	S_D	6.64	8.02	7.36	12.58
	Tag 0 vs. 8 p 0.05				
4- 7.75 Hz	$\bar{x}$	14.70	14.74	16.17	17.04
	S_D	5.52	4.99	4.07	5.96
8- 12.75 Hz	$\bar{x}$	32.68	35.88	35.56	29.18
	S_D	7.90	5.42	6.57	10.13
13- 32 Hz	$\bar{x}$	20.88	21.88	20.83	19.96
	S_D	3.74	11.44	9.27	6.40

Legende: Mittelwerte und Standardabweichungen
in den 4 Frequenzbändern des "Power"-
Spektrum relativ bei zentraler und
okzipitaler Ableitung

Tabelle Nr. 12

Dominante Frequenz

a) zentrale Ableitung (C_1A_1)

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	6	5	6	5
0.5- 3.75 Hz	$\bar{x}$ S_D	0.97 0.34	1.06 0.25	1.21 0.35	1.10 0.32
4- 7.75 Hz	$\bar{x}$ S_D	6.72 0.79	7.18 0.20	7.09 0.20	6.25 0.98
8- 12.75 Hz	$\bar{x}$ S_D	9.42 0.52	9.18 0.68	8.88 0.49	9.52 0.50
Tag 0 vs. 8 p 0.05					
13- 32 Hz	$\bar{x}$ S_D	17.31 2.44	18.46 4.40	16.68 1.54	18.24 4.35

b) okzipitale Ableitung (O_1A_1)

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	6	6	6	5
0.5- 3.75 Hz	$\bar{x}$ S_D	1.05 0.38	1.20 0.44	1.50 0.27	1.29 0.41
4- 7.75 Hz	$\bar{x}$ S_D	6.78 0.74	6.79 0.79	6.65 0.69	6.37 0.72
8- 12.75 Hz	$\bar{x}$ S_D	9.75 0.49	9.45 0.68	9.51 0.59	9.59 0.45
13- 32 Hz	$\bar{x}$ S_D	16.89 1.22	20.23 5.74	17.47 2.08	18.43 4.32

Legende: Mittelwerte und Standardabweichungen
der Dominanten Frequenz in den vier
Frequenzbändern

Tabelle Nr. 13

Dominante Amplitude

a) zentrale Ableitung (C_1A_1)

		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	6	5	6	5
0.5- 3.75 Hz	$\bar{x}$	0.76	0.67	0.57	0.85
	S_D	0.08	0.11	0.22	0.10
	Tag 8 vs.12 p 0.001				
4- 7.75 Hz	$\bar{x}$	0.44	0.63	0.56	0.65
	S_D	0.21	0.18	0.21	0.13
8- 12.75 Hz	$\bar{x}$	0.66	0.85	0.75	0.72
	S_D	0.23	0.12	0.20	0.32
13- 32 Hz	$\bar{x}$	0.18	0.21	0.15	0.24
	S_D	0.06	0.08	0.09	0.06

b) okzipitale Ableitung (O_1A_1)

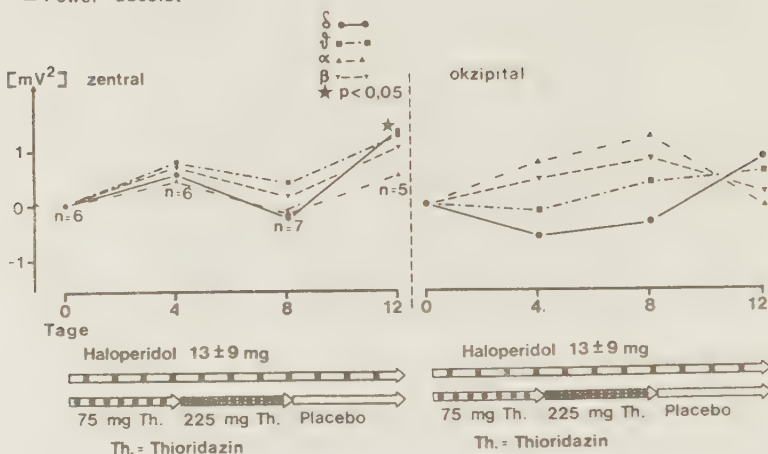
		Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12
	n	6	6	6	5
0.5- 3.75 Hz	$\bar{x}$	0.81	0.65	0.64	0.83
	S_D	0.10	0.20	0.18	0.13
	Tag 0 vs.8 p 0.05				
4- 7.75 Hz	$\bar{x}$	0.47	0.56	0.63	0.57
	S_D	0.21	0.16	0.14	0.31
8- 12.75 Hz	$\bar{x}$	0.77	0.82	0.95	0.77
	S_D	0.20	0.14	0.03	0.29
13- 32 Hz	$\bar{x}$	0.21	0.21	0.25	0.25
	S_D	0.06	0.10	0.10	0.09

Legende: Mittelwerte und Standardabweichungen
der Dominanten Amplitude in den vier
Frequenzbändern

Abbildung Nr. 5

EEG - Computer - Analyse

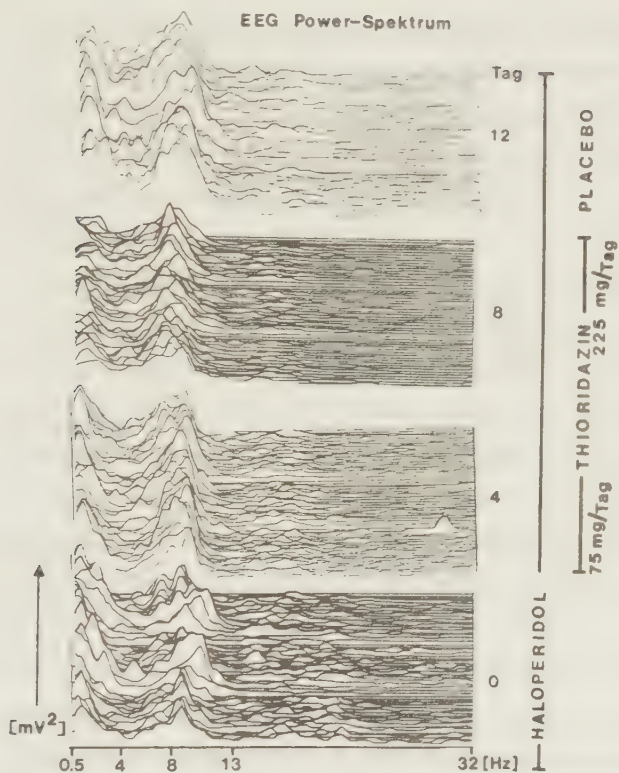
Δ Power absolut



Legende: Änderungen der Leistung in zentraler und okzipitaler Ableitung unter Haloperidol und Thioridazin.

Aufgetragen sind die Δ -Werte, die Zahl der Patienten (n) schwankt zwischen 5 und 7

Abbildung Nr. 6



Legende: Graphische Darstellung eines Pharmako- EEG's
 unter Haloperidol und Thioridazin bei einem
 Patienten mittels AEG Bio 16

Die zur antipsychotischen Therapie eingesetzten Neuroleptika verursachen als Nebenwirkungen extrapyramidal-motorische Störungen (EPS). Gegen diese unerwünschten Begleiterscheinungen werden häufig Anticholinergika eingesetzt, die aber wegen erhöhten Spätdyskinesie-Risiko's (58,78,88) nur mehr indiziert erscheinen, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Durch Kombinationen verschiedener Neuroleptika wurde versucht, die EPS günstig zu beeinflussen.

In dieser Studie wurde die Frage gestellt, ob und in welchem Umfang die anticholinerge Wirkkomponente von Thioridazin Haloperidol-induzierte extrapyramidal-motorische Störungen bessern kann.

Methodisch wurde so vorgegangen, daß nur Patienten in die Untersuchung aufgenommen wurden, bei denen unter antipsychotischer Behandlung mit Haloperidol EPS aufgetreten waren, die eine anticholinerge Medikation mit Biperiden notwendig machte. Den 9 Patienten wurde - bei weiterbestehender Haloperidol-Basismedikation von durchschnittlich 13.4 mg pro Tag - nach Absetzen von Biperiden (1. Meßzeitpunkt) 4 Tage lang 75 mg Thioridazin täglich (2. Meßzeitpunkt), 4 Tage lang 225 mg Thioridazin täglich (3. Meßzeitpunkt)

und anschließend 4 Tage lang Placebo (4. Meßzeitpunkt) verabreicht. Zu den 4 verschiedenen Meßzeitpunkten wurde der psychopathologische Befund nach dem AMP-3 Bogen und der Selbstbefindlichkeitsskala nach v.Zerssen erhoben, mittels klinischem Rating, Selbstbeurteilungsskalen und technischer Untersuchungsinstrumente die EPS gemessen, und zusätzlich ein Pharmako- EEG gemacht.

Es zeigte sich jedoch, daß der Zustand der Patienten in dieser Untersuchung nur unwesentlich gebessert wurde und die guten Ergebnisse nicht erzielt werden konnten, die in einer ähnlichen Studie mit der Kombination Haloperidol- Clozapin nachgewiesen wurden (103).

Gefunden wurde nur unter der hohen Dosierung von 225 mg Thioridazin eine leichte Besserung der EPS, unter der im Vergleich zur üblichen Dosierung niedrigen Dosis von 75 mg Thioridazin täglich war dagegen eine leichte Zunahme der Störungsausprägung zu verzeichnen. Und nach Absetzen der Thioridazin- Zusatzmedikation kam es zu einem raschen Wiederansteigen der EPS- Symptomatik über Ausgangsniveau.

Diese Änderungen der Störungsausprägung kamen in der Simpson- Skala deutlich zum Ausdruck (Tag 0 vs.8, Tag 0 vs.12 und Tag 8 vs.12 statistisch signifikant). In einem neu entwickelten Untersuchungsbogen wurde

versucht, die klinisch relevanten EPS stärker als in Simpson- und Webster- Skala herauszuarbeiten, doch trotz recht genauer Operationalisierung konnte keine bessere Diskrimination mit der 14-Item-Parkinsonoid-Skala erreicht werden.

In der EPS- Selbsteinschätzung der Patienten war der Verlauf dem klinischen Experten-Rating ähnlich, allerdings empfanden die Patienten die Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen als sehr viel schwerwiegender als die Untersucher dies beobachten konnten. Im einzelnen erschienen die Tendenzen in der Selbstbeurteilung in Abhängigkeit von Persönlichkeit und Gestörtheit der Patienten sehr unterschiedlich.

Im folgenden sollen nun einige Überlegungen zu diesen Ergebnissen angestellt werden.

Als Grund für die fehlende Wirkung unter 75 mg Thioridazin könnte die niedrig gewählte Dosierung in Frage kommen. Möglicherweise wird neben der zusätzlichen dopamin-blockierenden nicht ausreichend anticholinerge Potenz zugeführt, was die Zunahme der EPS erklären könnte. Diese Zunahme könnte bei einzelnen Patienten auch durch einen verzögerten Absetzeffekt von Biperiden mitbedingt sein.

Der klinisch nicht befriedigende Rückgang der EPS ($\bar{x}$ = 0.4 nach Simpson- Skala) unter 225 mg Thioridazin

täglich könnte es erlauben, in diesem Dosisbereich ein leichtes Überwiegen der anticholinergen Potenz gegenüber der antidopaminergen Potenz des Thioridazin zu postulieren. Zur genaueren Beurteilung dieser Zusammenhänge wäre es allerdings notwendig, die Serumspiegel von Thioridazin und Haloperidol zu messen, da auch hier konzentrationsabhängige und gegenläufige Wechselwirkungen möglich sind. Dies ist technisch dadurch erschwert, daß Thioridazin rasch abgebaut wird und einige Metaboliten noch psychoaktiv wirksam sind. So zeigte sich bei der Verwendung von Thioridazin als Antidepressivum, daß klinische Wirksamkeit und Serumspiegel nicht korrelieren (53).

Die nach Absetzen von Thioridazin deutliche Zunahme der EPS über das Ausgangsniveau kann als Absetzeffekt interpretiert werden, was auch in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Davidson (25) steht. Wenn es nach Wegnahme einer antidopaminerg und anticholinerg wirksamen Substanz - bei weiter bestehender Neuroleptika- Basismedikation - zu einem raschen und intensiven EPS- Anstieg kommt, so klingt offensichtlich die anticholinerge Wirkung schnell ab, während die antidopaminerge Wirkkomponente noch länger anhält. So muß kritisch zum Untersuchungsaufbau gesagt werden, daß die kur-

zen Beobachtungszeiten von jeweils nur 4 Tagen nicht ausreichten, um genauere Aussagen über die Medikamenteninteraktion treffen zu können.

Im psychopathologischen Befund zeigten sich schwach ausgeprägte Änderungen nur in den AMP-3 Syndromen "Hostilität" und "Paranoies Syndrom", die tendenziell den EPS- Schwankungen parallel liefen.

Könnten die unterschiedlichen Ausprägungen der "Hostilität" noch damit erklärt werden, daß die subjektive Beeinträchtigung dieses Symptom stark beeinflusst, so liegen die Verhältnisse beim "Paranoiden Syndrom" komplizierter, da nach älteren Modellvorstellungen Katalepsie und Ausprägung der psychotischen Störung eher entgegengesetzt verlaufen sollten (39). Allerdings zeigen andere Befunde (4), daß solche Zusammenhänge nicht als gesichert gelten können. Möglicherweise wurde mit den 225 mg Thioridazin soviel antidopaminerge Potenz zugeführt, daß die psychotische Störung abnahm, und zusätzlich soviel anticholinerg wirksame Substanz, daß die EPS-Symptomatik zurückging. So kam es nach Absetzen von Thioridazin zu der deutlichen Zunahme sowohl der psychotischen wie der extrapyramidalmotorischen Störung.

Auch in der Selbstbefindlichkeitsmessung nach v.Zerssen ergab sich ein den EPS parallel gerichteter Verlauf,

was noch eine weitere Möglichkeit nahelegt, daß unter 225 mg Thioridazin eine so starke Dämpfung eingetreten war, daß die psychopathologischen Symptome erst nach Absetzen zum Ausdruck gebracht werden konnten.

Durch motorische Leistungstests und technische Messungen wurde versucht, Daten zu gewinnen, die die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der Selbsteinschätzung der EPS objektivieren sollten. Es zeigte sich jedoch, daß die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung und der Selbsteinschätzung meist besser übereinstimmten als die technisch erfaßten Parameter, die zu sehr widersprüchlichen Resultaten führten. Als ein wichtiges Ergebnis dieser offenen Studie wird gewertet, daß die eingesetzten motorischen Leistungstests und die tremormetrischen Verfahren doch noch nicht ausreichend entwickelt sind, um in kontrollierten klinischen Studien nutzbringend eingesetzt zu werden.

Die Schwierigkeit der Interpretation der klinischen und technischen Daten soll zunächst anhand des Tremorproblems erläutert und diskutiert werden. Während nach der klinischen Beurteilung der Tremor bei den meisten Patienten im gesamten Untersuchungs-

verlauf deutlich ausgeprägt und im wesentlichen unverändert war, zeigte in der Selbstbeurteilung die Tremorausprägung starke Schwankungen, die zu der gesamten EPS- Symptomatik parallel liefen. In der Meßanordnung "Steadiness" aus der Motorischen Leistungsserie (MLS) nach Schoppe zeigte sich eine Zunahme der Tremorwerte unter 75 mg Thioridazin, eine geringgradige Besserung unter 225 mg Thioridazin und nach Absetzen von Thioridazin.

In der Selbstbeurteilung der Ausprägung von Tremor, wo die Patienten die Gesamtsituation ihrer Störung über den ganzen Tag berücksichtigen sollten, dürfte sich Zufrieden- oder Unzufriedenheit mit der neurophysiologischen Situation deutlich auf die Bemessung des Schweregrades des Tremor ausgewirkt haben. Zu den Ergebnissen aus "Steadiness" aus der MLS muß kritisch gesagt werden, daß erstens nur ein kurzer Zeitraum des Störungsgeschehens erfaßt wurde und zweitens durch unterschiedliches Kooperationsverhalten der Patienten wechselnde Transferleistungen in Betracht gezogen werden müssen.

Als wichtiges Resultat der piezoelektrischen Tremormessung darf gewertet werden, daß die Frequenz des neuroleptogenen Tremors höher liegt als das von einem Parkinson- Tremor erwartet werden darf (20).

Die gemessenen Frequenzen lagen im Bereich von 7.2 bis 9.5 Hz, damit dürfte es sich auch nicht um einen vegetativen Tremor handeln, der im Bereich von 12 bis 14 Hz liegt. Die Frequenzen stimmten bei locker gehaltenen Fingern in beiden Meßanordnungen (1. Hand palmar fixiert, 2. Hand frei gehalten bei aufgestütztem Ellenbogen) überein, während der Haltetremor bei Aktivierung d.h. Streckung der Finger bei fixierter Hand zunimmt, bei frei gehaltener Hand abnimmt. Diese etwas langsameren Frequenzen bei frei gehaltener Hand könnten durch die Unterlagerung von proximaler bzw. ballistischer Tremoraktivität zustandekommen.

Die Amplitude des Tremors nahm in beiden Meßanordnungen bei Aktivierung zu.

Vorteil dieser Methode besteht darin, daß Artefaktmöglichkeiten durch Kooperativität des Patienten weitgehend ausgeschaltet werden und sehr viel genauere Aussagen über Amplitude und Frequenz eines Tremors möglich sind. Doch zeigte sich bei der trendmäßigen Analyse der Mittelwerte eine sehr schwach angedeutete Parallelität der Tremorfrequenzen zum Gesamtverlauf der EPS, während die Tremoramplitude im allgemeinen eher in der Art der Steadiness-Daten verlief. Dies wird dadurch verständlich, da die "Steadiness"-Messung

die Amplituden als Frequenzverhalten berücksichtigt. Wie schon bei der Diskussion der "Steadiness"- Daten erwähnt wurde, wird auch bei der Tremormetrie mittels Piezo- Kristall nur ein Moment einer Situation erfaßt, die Schwankungen unterworfen ist.

Die Meßbedingung "Umstecken" ist mit Sicherheit multifaktoriell beeinflusst, es gehen neben "Handgeschicklichkeit" die Faktoren Akinese, Rigor und Tremor ein. Aus der klinischen Beobachtung der Patienten beim Umstecken läßt sich sagen, daß der Tremor als störungsrelevantes Element weniger Bedeutung hatte und sowohl motorische Antriebshemmung (Akinese) als auch Rigidität die entscheidenden Faktoren sein dürften, ohne daß hier eine klare Zuordnung gegeben werden könnte. Es fällt auf, daß in den Mittelwerten doch eine den EPS parallel verlaufende Tendenz festzustellen war. In diesem Zusammenhang sei erneut daran erinnert, daß in der Simpson- Skala 7 von 10 Items Rigidität und Akinese erfassen.

Auch die Meßbedingung "Pursuit- Rotor" ist eine komplexe Faktoren erfassende Versuchsanordnung, wie bereits einleitend erwähnt. Neben Rigor und Akinese können Störung der Konzentrationsfähigkeit die Meßergebnisse negativ beeinflussen, sodaß die im gesam-

ten Untersuchungsverlauf sich progredient verschlechternden Leistungen in besonderem Maße durch solche Störgrößen verfremdet sein können. Bei pharmakologischen Fragestellungen erscheint deswegen die Erfassung neurologischer Störungen mit dem Pursuit - Rotor als wenig vorteilhaft.

Im Pharmako- EEG traten insgesamt nur geringe Änderungen auf. Solche Verschiebungen unter Neuroleptika sind mit dem Ansprechen auf das jeweilige Therapeutikum korreliert worden (48). Im Leistungsspektrum fanden sich in beiden Ableitungen unter höherer Thioridazin- Medikation eine leichte Abnahme im delta- Bereich, geringe Zunahme der Aktivität im theta- und im alpha- Bereich. Ähnliche Beobachtungen wurden von I t i l unter Monotherapie mit nur einem Neuroleptikum gemacht (49). Die schnellen Aktivitäten des beta- Bandes nahmen zu, was A k p i n a r in einer therapieresistenten Gruppe ebenfalls finden konnte, die außerdem eine Abnahme sehr langsamer Wellen zeigte (2).

Die Dominante Frequenz nahm nur im alpha- Bereich in beiden Ableitungen ab - in der zentralen Ableitung statistisch signifikant -, eine einheitliche Zunahme im theta- Bereich fand sich nicht.

Dieser Verlauf entspricht nicht dem "major neuroleptic reaction type" (50), was auch nicht erwartet werden konnte, da durch eine längere Vorbehandlung mit Haloperidol die Veränderung vorher bereits gegeben war.

Weitgehend ungeklärt ist schließlich die Frage, in welchem Ausmaß Faktoren wie Alter, Geschlecht, soziales Milieu, Anstaltsunterbringung und wechselnde Faktoren wie z. B. Wetter (Föhn, Luftdruck), aber auch Krankheiten, die neben dem psychischen Leiden vorliegen, das Verhalten unter Neuroleptika-Therapie beeinflussen. Weiterhin müssen noch aktuelle Einflüsse erwähnt werden wie z.B. Besuche, Vorkommnisse auf der Station etc., die die Ausprägung modifizieren.

Insgesamt ist also aus den Ergebnissen zu schließen, daß die anticholinerge Potenz von Thioridazin nicht ausreicht, Haloperidol-induzierte extrapyramidal-motorische Störungen wesentlich zu bessern, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß die verwendeten Methoden teilweise als nicht sehr geeignet erschienen und noch zu verbessern sind.

Gegen die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen der Neuroleptika werden häufig Anticholinergika eingesetzt. Da diese negative Rückwirkungen haben könnten, sollten andere Behandlungsmöglichkeiten der EPS erwogen werden.

In dieser Studie wurde untersucht, ob Haloperidol-induzierte EPS durch Thioridazin unter Nutzung der anticholinergen Wirkkomponente beeinflusst werden kann.

In einer offenen Studie wurden 9 Patienten mittels klinischer EPS- und psychopathologischer Beurteilungsskalen, Selbsteinschätzungsskalen, technischer Untersuchungsmethoden wie quantitativ ausgewertetem EEG untersucht. Die verschiedenen Parameter wurden am Untersuchungsbeginn, nach 4 Tagen mit 75 mg Thioridazin täglich, nach weiteren 4 Tagen einer Gabe von 225 mg Thioridazin täglich und schließlich nach 4 Tagen Placebo gemessen, während die durchschnittliche Haloperidol- Basismedikation von 13.4 mg beibehalten wurde. Biperiden war durchschnittlich 5.6 Tage vor Untersuchungsbeginn abgesetzt worden, worauf es bei allen hier untersuchten Patienten zu einem Wiederauftreten von EPS gekommen war.

Es ergab sich nur ein leichter Rückgang der EPS-Symptomatik unter 225 mg Thioridazin (0.4 Punkte nach der Simpson- Skala), während unter 75 mg eher noch eine Zunahme der EPS erfolgte. Nach Absetzen von Thioridazin fand sich ein starker Anstieg der EPS- Symptomatik (0.55 nach Simpson- Skala) über Ausgangsniveau.

Eine neu entwickelte 14-Item-Parkinsonoid-Skala unter Einschluß der Akathisie brachte in den Ergebnissen weniger deutliche Änderungen in der Störungs- ausprägung als die Simpson- Skala.

Die Selbsteinschätzung des Parkinsonoids lief den Ausprägungsgraden aus den klinischen Ratingskalen parallel.

Ähnlichen Verlauf wie die EPS zeigten die psychopathologischen AMP-3 Syndrome "Hostilität" und "Paranoies Syndrom", während die übrigen AMP- Syndrome keine Veränderungen zeigten.

Die Ergebnisse in den motorischen Leistungstests standen nicht in Ubereinstimmung mit dem klinischen Verlauf.

In der piezoelektrischen Tremormetrie lagen die Tremorfrequenzen mit 7.2 bis 9.5 Hz über dem für

einen Parkinson- Tremor erwarteten Bereich. Sowohl die Tremorfrequenzen als auch die Tremoramplituden zeigten meßbedingungsabhängige Änderungen.

Im Pharmako- EEG zeigten sich unter Thioridazin- Zusatzmedikation keine Zeichen eines "major neuroleptic reaction type", jedoch parallel zur EPS- Ausprägung vor allem zentral eine Zunahme von delta- Aktivität.

Aus den Ergebnissen wird gefolgert, daß

1. Thioridazin nicht geeignet ist, Haloperidol- induzierte extrapyramidalmotorische Störungen zu bessern;
2. die motorischen Leistungstests und die tremor- metrischen Verfahren noch nicht ausreichend entwickelt sind, um in kontrollierten klini- schen Studien eingesetzt zu werden;
3. zur genauen Beurteilung der Medikamenteninter- aktion von Haloperidol und Thioridazin die kurzen Untersuchungszeiträume von jeweils nur 4 Tagen nicht ausreichend waren.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) Ackenheil M.;
Hippius H.;
Matussek N. Ergebnisse der biochemischen
Forschung auf dem Schizophrenie-
gebiet
Nervenarzt 49, 634- 649 (1978)
- (2) Akpınar S.;
İtil T.M.;
Marasa J.;
Mucciardi A.N. Clinical investigation and com-
puter analysis of EEG effects of
thioridazine hydrochloride on
chronic schizophrenics
Psychiatria clin. 5, 289- 299
(1972)
- (3) Allert M.L. Nil nocere! Begleitwirkungen,
Komplikationen und Gefahren der
Therapie mit Psychopharmaka
Münch. med. Wschr. 107, 2493- 2497
(1965)
- (4) Alpert M.;
Diamond F.;
Weisenfreund J.;
Taleporos E.;
Friedhoff A.J. The neuroleptic hypothesis: study
of covariation of extrapyramidal
and therapeutic drug effects
Brit. J. Psychiat. 133, 169- 175
(1978)
- (5) Andén N.E.;
Stock G. Effect of clozapine on the turn-
over of dopamine in the corpus
striatum and in the limbic system
J. Pharm. Pharmacol. 25, 346- 348
(1973)
- (6) Andén N.E.;
Butcher S.G.;
Corrodi H.;
Fuxe K.;
Ungerstedt U. Receptor activity and turnover of
dopamine and noradrenaline after
neuroleptics
Eur. J. Pharmacol. 11, 303- 314
(1970)
- (7) Angst J.;
Bente D.; Berner P.;
Heiman H.;
Helmchen H.;
Hippius H. Das klinische Wirkungsbild von
Clozapin (Untersuchung mit dem
AMP- System)
Pharmakopsych. 4, 201-211 (1971)
- (8) Appleton W.S.; Psychoactive drugs: a usage guide
Dis. nerv. syst. 32, 607- 616
(1971)
- (9) Asper H.; Tolerance phenomena with neuro-
leptics, catalepsy, apomorphine
stereotypies and striatal dopa-
mine metabolism in the rat after
single and repeated administra-
tion of clozapine and haloperidol
Eur. J. Pharmacol. 22, 287 (1973)

- (10) Ayd F.J. Hazards of polypharmacy
International drug therapy
Newsletter II, 5 (1967)
- (11) Ayd F.J. Cardiovascular effects of pheno-
thiazines
International drug therapy
Newsletter V, 1+2 (1970)
- (12) Ayd F.J. Haloperidol: 15 years clinical
experience
Dis. nerv.syst. 33. 7, 459- 469
(1972)
- (13) Ayd F.J. Clozapine: a unique new neuro-
leptic
International drug therapy
Newsletter IX, 2+3 (1974)
- (14) Ayd F.J. Neuroleptics and extrapyramidal
reactions in psychiatric patients
Rev. canad. biol. 20, 451 (1961)
- (15) Ayd F.J. Persistent dyskinesia: a neuro-
logical complication of major
tranquilizers
Med. Science 18, 32- 40 (1967)
- (16) Bartholini G.;
Keller H.H.;
Pletscher A. Effect of neuroleptics on endo-
genous norepinephrine in rat
brain
Neuropharm. 12, 751- 756 (1973)
- (17) Baumann U. Diagnostische Differenzierungs-
fähigkeit von Psychopathologie-
Skalen
Arch. Psychiat. Nervenkrankh. 219,
89- 103 (1974)
- (18) Benkert O.;
Hippius H. Psychiatrische Pharmakotherapie
Springer Verlag Berlin (1974)
- (19) Bortz J. Lehrbuch der Statistik
Springer Verlag Berlin 293 ff.
(1977)
- (20) Brimblecombe R.W.;
Pinder R.M. Tremors and tremorogenic agents
Bristol, Sciencetechnica (1972)
- (21) Cahan R.B.;
Parrish D.D. Reversibility of drug- induced
parkinsonism
Amer. J. Psychiat. 116, 1022-
1023 (1960)
- (22) Carlsson A.;
Lindquist M. Effect of chlorpromazine and
haloperidol on formation of
3- methoxy- tyramine and nor-
metanephrine in mouse brain
Acta Pharmacol.Toxicol. 20,
140- 144 (1963)

- (23) Chien C.;
Cole J. Depot phenothiazine treatment
in acute psychosis: a sequen-
tial comparative clinical study
Amer. J. Psychiat. 130, 13- 18
(1973)
- (24) Curry S.H.;
Davis J.M.;
Janowsky D.S.;
Marshall J.H.L. Factors affecting chlorpromazine
plasma levels in psychiatric
patients
Arch. gen. Psychiat. 22, 209
(1970)
- (25) Davidson J. Possible effects of combining
phenothiazines
Amer. J. Psychiat. 131.2,
1408- 1409 (1974)
- (26) Degkwitz R.;
Consbruch U.;
Haddenbrock S.;
Neusch B.;Oehlert W.;
Unsöld R. Therapeutische Risiken bei der
Langzeitbehandlung mit Neuro-
leptika und Lithium
Nervenarzt 47, 81- 87 (1976)
- (27) Delay J.P.;
Utilisation en thérapeutique
psychiatrique d'une phénothia-
zine d'action centrale sélective
Ann. Médicopsychol. 110, 112
Paris (1952)
- (28) Dimascio A.;
Demirgian E. Antiparkinsonian drug overuse
Psychosomatics 11, 596- 601
(1970)
- (29) Donlon P.T.;
Stenson R.L. Neuroleptic induced extrapyra-
midal symptoms
Dis. nerv. syst. 37, 629- 635
(1976)
- (30) Engel R.;
Paetzold F. Biomedizinische Technik 22,
Ergänzungsband "Medizin-
Technik 78", 41 ff.
- (31) Engel R.;
Fischer J.;
Greil W. Direkte quantitative Tremor-
messung: erste Ergebnisse eines
neuen Meßverfahrens unter
Lithium- Behandlung
Arzneimittelforschung 26,
1126- 1128 (1976)
- (32) Fleischhauer J. Open withdrawal of antiparkin-
son drugs in the neuroleptic-
induced parkinson syndrome
Int. Pharmacopsychiat. 10,
222- 229 (1975)
- (33) Freeman H. The utility of psychotropic drug
combinations in: Dimascio A.;
Shrader R.J.:clinical handbook
of psychopharmacology
Jason Aronson, New York (1970)

- (34) Gibbon J. Some examples of the combined use of psychotropic agents
Dis. nerv. syst. 22 (suppl.),
81- 85 (1961)
- (35) Granacher R.P. Anticholinergic action of thioridazine
Amer. J. Psychiat. 132,
302- 303 (1975)
- (36) Green A.R.;
Graham- Smith D.G. Effects of drugs on the processes regulating the functional activity of brain 5- hydroxy-tryptamine
Nature 260, 487- 491 (1976)
- (37) Gross H.;
Langner E. Das Wirkungsprofil eines chemisch neuartigen Breitbandneuroleptikums der Dibenzodiazepin-Gruppe
Wien. med. Wschr. 116, 814-816 (1966)
- (38) Haase J.J. Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten
Oldenburg 1969: Gerhard Stalling AG
- (39) Haase J.J. Clinical observations on the actions of neuroleptics. In: the action of neuroleptic drugs. A psychiatric, neurological and pharmacological investigation
North Holland Publishing Co.
1- 118 Amsterdam (1965)
- (40) Haubrich D.R.;
Wang P.F.L.;
Clody D.L. Acetylcholine synthesis in the rat brain: dissimilar effects of clozapine and chlorpromazine
Life Science 17, 739- 748
(1976)
- (41) Hogarty G.E.;
Ulrich R.F.;
Mussare F.;
Arishgueta N. Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenic outpatient
Dis. nerv. syst. 37, 494- 500
(1976)
- (42) Holden J.M.;
Itil T.M.;
Keskiner A.;
Fink M. Thioridazine and chlördiazepoxide, alone and combined in the treatment of chronic schizophrenia
Comp. Psychiat. Vol. 9, 633- 643
(1968)
- (43) Hollister L.E. Abuse of phenothiazine combinations in psychochemotherapy
J. Amer. med. Ass. 210, 1928
(1969)

- (44) Hollister L.E. Clinical use of psychotherapeutic drugs
Curr. Ther. Res. Drugs 4,
321- 400 (1972)
- (45) Hollister L.E. Complication from psychotherapeutic drugs
New Engl. J. med. 264, 399-
400 (1961)
- (46) Itil T.M.;
Saletu B. Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Psycho-
pharmakotherapie
Nervenarzt 44, 65- 74 (1973)
- (47) Itil T.M.;
Saletu B.;
Davis S.;
Allen M. Stability studies in schizo-
phrenics and normals using
computer- analysed EEG
Biol. Psychiat. 8, 321- 335
(1974)
- (48) Itil T.M.;
Saletu B.;
Coffin C.;
Klingenberg H. Quantitative EEG changes during
thiothixene treatment of chronic
schizophrenics
Clin. EEG 3, 109- 117 (1972)
- (49) Itil T.M.;
Saletu B.;
Marasa J.;
Mucciardi A.N. Digital computer analysed EEG -
a predictor of therapeutic
outcome in schizophrenia
J. nerv. ment. dis. 160,
118- 203 (1975)
- (50) Itil T.M. Quantitative pharmaco- electro-
encephalography; in Itil:
Psychotropic drugs and the
human EEG
Mod. Probl. Pharmacopsych. Vol.8,
43- 75 Karger, Basel (1974)
- (51) Janssen P.A.J. Structure activity- relationship
and drug design as illustrated
with neuroleptic agents
Vol 2. 199- 248 New York, London
Acad. Press (1967)
- (52) Johnson D.A.W. Practical considerations in the
use of depot neuroleptics for
the treatment of schizophrenia
Br. J. Hosp. med., June,
546- 558 (1977)
- (53) Jonche de F.E.;
Helm van der H.J.;
Schalken H.F.A.;
Thiel J.H. Therapeutic effect and plasma
level of thioridazine
Acta. Psychiat. Scand. 116,
535- 545 (1973)

- (54) Julou L.;
Scatton B. Acute and chronic treatment with neuroleptics: similarities and differences in their action on nigrostriatal, mesolimbic and mesocortical dopaminergic neurons Adv. Biochem. Psychopharmacol. Vol. 16, 617- 624 Raven Press New York (1977)
- (55) Kebabian J.W.;
Saavedra J.M. Dopamine- sensitive- adenylate- cyclase occurs in a region of substantia nigra containing dopaminergic dendrites Science Vol. 193, 683- 685 (1976)
- (56) Kielholz P. Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis Bern- Stuttgart: Huber (1965)
- (57) Klawans H.L. The pharmacology of extrapyramidal movement disorders Karger, Basel, 64-70 (1973)
- (58) Klawans H.L. The pharmacology of tardive dyskinesias Amer. J. Psychiat. 130, 82- 86 (1973)
- (59) Klawans H.L.;
Rubovits R. Effects of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesias J. neurol. neurosurg. psychiat. 27, 941 (1974)
- (60) Klett C.J.;
Caffey E.;
Point P. Evaluating the long- term need for antiparkinson drugs by chronic schizophrenics Arch. gen. psychiat. 26, 374- 379 (1972)
- (61) Kline N.S. Use of rauwolfia serpentina in neuropsychiatric conditions Ann. N.Y. acad. sci. 59, 107 (1954)
- (62) Krnjević K. Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates Physiol. rev. 54, 418- 538 (1974)
- (63) Kubicki St.;
Herman W.M.;
Fichte K.;
Freund G. Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance Pharmacopsychiat. 12, 237- 245 (1979)
- (64) Kuemmerle H.P.;
Goosens N. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen Georg Thieme Verlag Stuttgart 652 ff. (1973)

- (65) Labhard F. Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiatrische Klinik und Praxis Schweiz. med. Wschr. 89, 76- 105 (1959)
- (66) Laborit H.; Huguenard F. L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques Press méd. 59, 1329 (1951)
- (67) Laplane D. Traitments et médicaments psychotropes Rev. prat. (Paris) 15, 1395- 1403 (1965)
- (68) Lehmann H.E. Psychopharmacological treatment of schizophrenia Schizophrenia bull. 13, 27- 45 (1975)
- (69) Marco E.; Mao C.C.; Revuelta A.; Peralta A.; Costa E. Turnover rates of aminobutyric acid in substantia nigra, globus pallidus, nucleus caudatus and accumbens of rats injected with cataleptogenic and noncataleptogenic antipsychotics Neuropharmacol. 17, 589- 596 (1978)
- (70) Masarik J.; Mamoli B. Erfahrungen mit Thioridazin in der Behandlung von Abstinenzerscheinungen bei Alkoholkranken Wien. med. Wschr. 123, 493- 495 (1973)
- (71) Mazurkiewicz-Kwilecki J.M.; Bielkiewicz B. Alteration in brain histamine and histidine- decarboxylase activity after haloperidol and imipramine Prog. Neuropsychopharmac. Vol. 1, 115- 124 Pergamon Press (1977)
- (72) Menge H.G.; Brand U. Zur Differenzierung der Wirkung kataleptogener Stoffe Arzneimittelforschung 28,2, 1506 (1978)
- (73) Menge H.G.; Gönne S. Pharmakologische Untersuchungen zur Kombination von Neuroleptika und Thymoleptika Neuro- Psychopharmakol. 4, 291- 297 (1971)
- (74) Michaux M.H.; Kurland A.A. Combined psychotropic drug therapy Dis. nerv. syst. 24, 739- 741 (1963)

- (75) Miller R.J.;
Hiley C.R. Antimuscarinic properties of
neuroleptics and drug induced
parkinsonism
Nature 248, 596- 597 (1974)
- (76) Orlov P.;
Kasparian G.;
Dimascio A.;
Cole J.O. Withdrawal of antiparkinson drugs
Arch. gen. psychiat. 25,
410- 412 (1971)
- (77) Pecknold J.C.;
Ananth J.V.;
Ban T.A.;
Lehmann H.E. Lack of indication for the use of
antiparkinson medication. A
follow- up study
Dis. nerv. syst. 32, 538- 541
(1971)
- (78) Perris C. Indications for long- term
pharmacological treatment of
schizophrenic syndromes
Pharmakopsychiat. 9, 149- 158
(1976)
- (79) Pfanzagl J. Allgemeine Methodenlehre der
Statistik II
Sammlung Götschen de Gruyter,
Berlin (1974)
- (80) Pietzcker A. Langzeitmedikation bei schizo-
phrenen Kranken
Nervenarzt 49, 518- 533 (1978)
- (81) Prasad L.;
Townley M. Thioridazine in patients with
depression
Curr. ther. res. Vol.11.6,
379- 383 (1969)
- (82) Remschmidt H.;
Mewe F.; Mewe G.;
Dauner I.;
Merschmann W. Der Einfluß von Thioridazin auf
Psychomotorik, Konzentrations-
verhalten und Reaktionsvermögen
bei verhaltensgestörten Kindern
Pharmakopsychiat. 10, 1-9 (1977)
- (83) Rüther E.;
Schilkrut R.;
Ackenheil M.;
Eben E. Clinical and biochemical para-
meters during neuroleptic treat-
ment: I. Investigations with
haloperidol
Pharmakopsychiat. 9, 33- 36
(1976)
- (84) Rüther E.;
Bindig R.;
Ther P. Neuropharmakotherapie dyskine-
tischer Syndrome
Pharmakotherapie 1, 203 (1978)
- (85) Sayers A.C.;
Bürki H.R.;
Ruch W.;
Asper H. Anticholinergic properties of
antipsychotic drugs and their
relation to extrapyramidal side-
effects
Psychopharmacol. 51, 15- 22
(1976)

- (86) Schulte W.;
Tölle R. Psychiatrie- Lehrbuch
Springer Verlag Berlin, Heidel-
berg, New York (1977)
- (87) Schwingenheuer J. Alternierender Einsatz von
Melleril und seinem Metaboliten
Inofal in der psychiatrischen
Therapie
Med. Welt 22, 1718 (1971)
- (88) Simpson G.M.;
Kline N.S. Tardive dyskinesias: manifesta-
tions, incidence, etiology and
treatment in: the basal ganglia;
Research publications: Associa-
tion for research in nervous and
mental disease; Vol 55, Raven
Press New York 427- 432 (1976)
- (89) Simpson G.M.;
Krakov B.L.;
Kunz- Bartholini E. A controlled trial of combined
medications on behavioral and
extrapyramidal effects
Acta. psychiat. scand. 212 (suppl.)
20- 27 (1970)
- (90) Simpson G.M.;
Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal
side- effects
Acta. psychiat. scand. 212 (suppl.)
11- 19 (1970)
- (91) Singh M.M.;
Kay S.R. A longitudinal therapeutic com-
parison between two prototypic
neuroleptics (haloperidol and
chlorpromazine) in matched groups
of schizophrenics. Non therapeu-
tic interactions with trihexy-
phenidyl. Theoretical implications
for potency differences
Psychopharmacol. 43, 115 (1975)
- (92) Singh M.M.; Reversal of some therapeutic
effects of an antipsychotic agent
by an antiparkinsonism agent
J. nerv. mental. dis. 157,
50 (1973)
- (93) Stille G.;
Hippius H. Kritische Stellungnahmen zum
Begriff der Neuroleptika (anhand
von pharmakologischen und klin-
ischen Befunden mit Clozapin)
Pharmakopsychiat. 4, 182 - 191
(1971)
- (94) Stille G.;
Lauener H.;
Eichenberger E. The pharmacology of 8-chloro-
11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-H-
dibenzo-diazepine (clozapine)
Farmaco Ed.prat. 26, 603- 625
(1971)

- (95) Swett C.jr.;
Cole J.;
Shapiro S.;
Slone D. Extrapyramidal side- effects in
chlorpromazine recipients.
Emergence according to benztro-
pine prophylaxis
Arch.gen.psychiat. 34, 942- 943
(1977)
- (96) Terenius L.;
Wahlström A.;
Lindström L. Increased CSF levels of endorphi-
nes in chronic psychosis
Neurosci. Letters 3, 157- 162
(1976)
- (97) Thiele W. Kursus der Psychopharmakotherapie
Bd. 1 der Schriften zur ärztlichen
Praxis, München- Gräfelfing:
Dr. E. Banaschewski (1976)
- (98) Tri T.B.;
Combs D.T. Phenothiazine induced ventricular
tachycardia
West. J. med. 123, 412 (1975)
- (99) Turek J.;
Kurland A.A.;
Hanlon T.E.;
Bohm M. Tardive dyskinesias: its relation
to neuroleptic and anti-parkinson
drugs
Br. J. Psychiat. 121, 605- 612
(1972)
- (100) Ungerstedt U.;
Ljungberg T. Behavioral patterns related to
dopamine neurotransmission:
effect of acute and chronic anti-
psychotic drugs
Adv. biochem. psychopharm. Vol.16,
193- 199 (1977)
- (101) Vestre N.;
Schiele B. Differential drug effects of
two phenothiazines
Dis. nerv. syst. 31, 821- 825
(1970)
- (102) Webster D.D. Critical analysis of disability
in parkinson's disease
Mod. treatm. 5, 257- 282 (1968)
- (103) Zander K.;
Rüther E. Die Beeinflussung neuroleptogener
extrapyramidalmotorischer Störun-
gen durch Clozapin
Arzneimittelforschung 28,2,
1495 (1978)
- (104) Zerssen v.D. Selbstbeurteilungsskalen zur
Abschätzung des "subjektiven Be-
fundes" in psychopathologischen
Querschnitt- und Längsschnitt-
untersuchungen
Arch. Psychiat. Nerv. Krankh. 217,
299- 314 (1973)

(105) Zerssen v.D.

Befindlichkeitsskala: Manual
Beltz Weinheim (1975)

(106) Zivkovic B.

Biochemical methods to assess
the action of clozapine and
haloperidol on presynaptic
dopamine neurons

Adv. biochem. psychopharm. Vol.
16, 625- 630 Raven Press
New York (1977)

8 . A N H A N G

SYMPTOM - LISTE FÜR PARMAKOGENE EPS - SYNDROME

Psychiatrische Klinik der Universität München, Station 0/3

Namen des Patienten:

Untersucher:

Datum: Untersuchungstag Nr. SU

Wählen Sie für jedes Symptom den Ausprägungsgrad, der den Patienten am besten charakterisiert. Bitte alle Ausprägungsgrade durchgehen, dann beurteilen.

SYMPTOM	AUSPRÄGUNG
1 GANG	0 Normales, müheloses Gehen und Umdrehen. 1 Gang wirkt verlangsamt. Schritte etwas verkürzt (im Mittel unter 45 cm). Benötigt mehrere Schritte zum Umdrehen. Vermindertes Mitschwingen der Arme. 2 Deutlich verlangsamt. Schritte verkürzt. Deutliche Einschränkung schwingender Mitbewegungen. Symptomatik kann nach Aufforderung unterbrochen werden. 3 Gang wirkt beschwerlich, verkürzt und steif. Besonders deutlich beim Umdrehen. Fersen beginnen auf dem Boden aufzuschlagen. Allgemeine Rigidität. Gangstörungen können nicht auf Aufforderung hin unterbrochen werden. 4 Gekrümmter, mühsamer, schlurfender Gang, schiebend, vor und zurückfallend. Benötigt Hilfe.
2 BEWEGLICHKEIT DER SCHULTER (Rechtwinklige Ellenbeuge des Pat., Oberarm energisch durch- bewegen!)	0 Normal 1 Etwas steif, geringer Widerstand. 2 Mäßig steif, mäßiger Widerstand. 3 Deutlich steif, mit erschwelter passiver Durchbewegung. 4 Äußerst steif, Rigidität bis zur "beinahe gefrorenen Schulter".
3 RIGIDITÄT IM ELLENBOGEN (Beobachtung und Palp. d. M. biceps, im Wechsel: beugen-strecken)	0 Normal 1 Etwas steif, geringer Widerstand. 2 Mäßig steif, mäßiger Widerstand. 3 Deutlich steif mit erschwelter passiver Durchbewegung. 4 Äußerst steif, bis zum "eingefrorenen Ellenbogen".
4 BRADYKINESIE DER HÄNDE	0 Keine Beeinträchtigung 1 Schrift wird merkbar kleiner. Supination-Pronation (Diadochokinese) andeutungsweise beeinträchtigt. 2 Dysdiadochokinese. Schrift eindeutig verkleinert. Beginnende Schwierigkeiten beim Schließen von Knöpfen. 3 Deutliche Dysdiadochokinese. Stark verlangsamt. Mikrographie. Deutliche Schwierigkeiten beim Knöpfen und Werkzeuggebrauch. 4 Schwere Dysdiadochokinese. Kann nicht mehr schreiben oder knöpfen. Erhebliche Einschränkung im Werkzeuggebrauch.

5 HALTUNG	0 Normale Haltung. Kopf frei beweglich, Nackenmuskulatur locker. 1 Tendenz zum Vorbeugen des Kopfes bei erhöhter Rigidität der Halsmuskulatur und beginnender Erstarrung der Arme. 2 Beginnende Armbeugung (von selbst, konstant) in einem oder beiden Armen. Deutliches Vorbeugen des Kopfes (bis zu 12 cm). Symptomatik bei Aufforderung reversibel. 3 Deutliche Winkelstellung in beiden Armen. Nackenkrümmung, Kopf weiter nach vorn gebeugt. Kann willentlich nicht ganz ausgeglichen werden. 4 Völlig rigide Armhaltung vor dem Abdomen. Sehr deutliche Nackenkrümmung, BWS-Krümmung, erhebliche Verbiegung des Kopfes. Beugstellung auch der Hände. Symptom auch bei Willensanstrengung nicht reversibel.
6 GESICHT	0 Ist normale, lebhaftes Mimik, keine Starre. 1 Zunehmende Teigigkeit. Beginnendes Einfrieren der Mimik, angedeutete Immobilität. Reversibel bei Gefühlsprovokation. 2 Deutlich erkennbare, mäßig ausgeprägte Unbeweglichkeit der Mimik, reagiert aber immer situationsadäquat. Mund gelegentlich etwas offenhend. Begleitend: lebhafter Orbicularis oris - Reflex möglich. 3 Beginnende Maskenhaftigkeit, Emotionen brechen erst bei einer merklich erhöhten Schwelle durch. Lippen häufig geöffnet. Deutliche Starrheit des Blicks. 4 Gefrorenes oder "Maskengesicht". Kein Minenspiel. Ängstl. Ausdruck. Mund mehr als 0.6 cm geöffnet.
7 SPRACHE	0 Ist laut, klar, mit Resonanz. Leicht verständlich. Subjektiv "so wie immer". 1 Ist Verminderung von Modulation und Resonanz. Subjektiv "etwas langsamer und einförmiger". Leicht zu verstehen. Fakultativ: beginnende Heiserkeit. 2 Deutliche Verlangsamung beim Sprechen. Sprache wirkt monoton, aber noch gut verständlich. Die Einförmigkeit wird subjektiv empfunden. Mäßige Heiserkeit und Dysphonie. 3 Sprache langsam, leise, unterbrochen, zeitweise schwer verständlich. Beginnende Dysarthrie. Stottern oder Wechsel von Pause und plötzlichem Wortschwall. Deutliche Heiserkeit oder Dysphonie. Subjektiv deutlich beeinträchtigt. 4 Deutliche Schwächen beim Sprechen. Symptome von 3 in schwerer Ausprägung, so daß kaum noch zu verstehen.

8 SEBORRHOE	0 Keine. 1 Vermehrte Perspiration. Sekret bleibt dünn, schweißartig, feucht. 2 Gesicht wirkt teigig und glänzend. Talkartig-öliges Sekret bemerkbar. Fakultativ: akniforme Effloreszenzen. 3 Deutlich ölige Haut, dickes Sekret. Fettig-glänzendes Haar. Fakultativ: deutliche Schuppenbildung und akniforme Effloreszenzen. 4 Schwere Seborrhoe. Ganzer Kopf bedeckt mit dickem Sekret. Deutliche trophische Störungen.
9 SPEICHELFLUSS (beim Sprechen beobachten, dann Mund öffnen und Zunge heben lassen)	0 Normal. 1 Übermäßige Speichelproduktion mit kleinen Flüssigkeitsspiegeln unter der Zunge. 2 Gelegentlich erschwertes Sprechen durch übermäßige Speichelproduktion. Morgens nasser Fleck auf dem Kopfkissen. 3 Deutlich erschwertes Sprechen. 4 Offensichtlicher Speichelfluß aus dem Mund (geifern).
10 AUTONOME DYSREGULATION	0 Völlig ungestört, keine Zeichen vegetativer Labilisierung oder Stigmatisierung. Emotionen und Reflexlebhaftigkeit nicht sekundär alteriert. 1 Mäßige Zeichen vegetativer Labilisierung (Orthostase, Dermographismus, Reflexlebhaftigkeit). Auf Ansprache hin wird über die unerwünschten Wirkungen berichtet. Gelegentlich Zeichen von Ängstlichkeit und Affektlabilität. 2 Deutliche Labilisierung autonomer Funktionen (orthostatische Dysregulation, Schweißneigung, gastrointestinale Beschwerden, Dermographismus). Subjektive Belästigung wird spontan berichtet. Mögliche gesteigerte Reflexlebhaftigkeit. Affektiv: Ängstlichkeit und Labilisierung. Zunahme von EPS-Beschwerden unter zusätzlicher psychischer Belastung möglich. 3 Deutliche autonome Funktionsstörungen und Zeichen vegetativer Stigmatisierung (eindeutige orthostatische Dysregulation, gastrointestinale Störungen, Appetenz- und Schlafstörungen). Affektiv überlagerte Steigerung der allg. Reflexlebhaftigkeit. Deutliche subjektive Belästigung, deutlich sekundär ängstlich, mißmutig, dysphorischer Affekt bei erhöhter Affektlabilität. 4 Schwere autonome Regulationsstörungen, d.h. Symptome von 3 in jeweils schwerster Ausprägung. Erhebliche affektive Beeinträchtigung, Sorge um die extrapyramidalen Beschwerden füllt den Pat. aus, weinerlich verzweifelte, mißmutige Verstimmung. Hohe Affektlabilität. Affektinkontinenz.

11 GLABELLA- REFLEX	0 0 - 5 1 6 - 10 2 11 - 15 3 16 - 20 4 über 21	Blinzeln (Lidzucken, mehr als 1 mm) bei schnellem, leichten Anschlagen der Glabella- Region. Untersucher möglichst nicht im Blickfeld !
12 TREMOR (Pat. sitzt, armabgewinkelt (90°), Ellenbogen auf Unterlage. Hand locker hängen lassen)	0 Normal. 1 Milder Tremor der Finger sichtbar und spürbar (Blatt Papier auflegen). 2 Deutlicher Ruhe-Tremor, kann sowohl durch kontralateralen Faustschluß als auch durch ipsilaterales Strecken der Finger (Aktionstremor beim pharmakogenen Parkinsonoid!) aktiviert werden. Fakultativ: salven- oder krampfartige Zunahme von Tremor, in Hand oder Arm sichtbar, Frequenzverlangsamung, dann deutlich. 3 Durchgehender, deutlich sichtbarer Ruhe-Tremor in einem oder mehreren Gliedmaßen. Subjektiv erheblich gestört und beeinträchtigt, massive Zunahme bei leichtester psychischer Belastung. Fak.: Frequenzverlangsamung deutlich. 4 Schüttel-Tremor oder "Ganzkörper-tremor". Amplitude von mehreren cm, subjektiv nicht beherrschbar und erheblich funktionsbeeinträchtigend.	
13 AKATHISIE - ÄHNLICHE UNRUHE	0 Kein akathisietyptischer Befund oder nicht beurteilbar. Affektstörungen allenfalls krankheitsbedingt oder im Rahmen der allg. vegetativen Labilisierung interpretierbar. 1 Pat. verspürt einen ständigen Drang, sich zu bewegen, dies in allen Bereichen des Körpers. Fühlt sich unruhig, nervös-getrieben, versteht es nicht, kann keine psychischen Ursachen dafür angeben. 2 Allg. motorische Unruhe, dem inneren Bewegungsdrang entsprechend. Motorik willkürlich unterdrückbar, klagt spontan über diese Unruhe. 3 Deutliche, allg. Bewegungsunruhe, die willkürlich nur kurzfristig unterdrückbar ist und subjektiv als erheblich belästigend empfunden wird. 4 Der allg. Bewe ungsdrang ist überhaupt nicht unterdrückbar. Der Pat. wirkt dabei sehr gequält und ratlos.	

- 0 Völlige Ruhe, allenfalls krankheitsbedingte oder im Rahmen allg. Affektstörungen erklär-
bare Unruhe.
- 1 Hat das Gefühl, nicht sitzenbleiben zu können,
fühlt sich unruhig, nervös, getrieben ohne er-
kennbare psychische Ursache.
- 2 Ständiges Umherlaufen, bleibt nach Aufforderung
nicht länger als 5 Minuten sitzen, klagt spontan
über diese Unruhe.
- 3 Locomotorische Unruhe, tritt von einem Fuß auf
den anderen. Willkürlich oder durch Ablenkung
zwar unterdrückbar, jedoch nicht länger als
1 Minute, subjektiv belästigt und klagsam.
- 4 Schwere locomotorische Unruhe, äußerst getrie-
ben, trippelt beim Stehen auf der Stelle,
Symptomatik überhaupt nicht ablenkbar oder
willkürlich unterdrückbar, sehr gequält und
klagsam.

Bitte beide Seiten beantworten !

TRIFFT ZU :

STÖRT MICH :

9

Meine Haut ist viel empfindlicher als sonst.

10

Ich schlafe weniger als sonst.

und:

Obwohl ich müde bin, schlafe ich weniger als sonst.

11

Ich bin jetzt immer müde.

12

Ich habe Kopfschmerzen bekommen.

13

Ich habe vermerkt, daß mir die Hände jetzt mehr zittern als früher.

14

Ich bemerke ein Zittern, besonders wenn die Hand ganz ruhig ist.

15

Ich stelle ein verstärktes Zittern fest, besonders, wenn ich etwas arbeite oder mich mit den Händen beschäftige.

16

Tätigkeiten, bei denen es auf Genauigkeit ankommt, wie Stricken, Nähadel einfädeln, Zeichnen, Malen usw., gehen mir nicht mehr von der Hand.

17

Ich mache mir Sorgen wegen meiner Gewichtszunahme.

und:

Seit einiger Zeit habe ich richtigen Heißhunger.

oder:

Ich habe jetzt keinen Appetit mehr.

18

Ich habe das Gefühl, als ob ich meinen Kopf nicht mehr richtig drehen könnte.

19

Es ist jetzt zu Verdrehungen und Verziehungen in meinem Körper gekommen.

20

Es scheint mir, als ob ich mich umständlicher bewege als sonst.

und:

Beim Gehen komme ich nicht mehr voran.

▼
0 1 2 3 4

▼
0 1 2 3 4

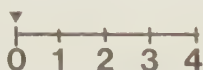
Bitte beide Seiten beantworten !

TRIFFT ZU :

STÖRT MICH :

21

Es verwirrt mich jetzt, wenn ich mir mehrere Dinge auf einmal merken soll.



22

Ich glaube, daß meine sexuellen Bedürfnisse jetzt geringer sind.



23

In letzter Zeit verspreche ich mich häufiger.



24

Meine Zunge schiebt sich jetzt manchmal unwillkürlich vor.



25

Ich bin sehr unruhig und kann eigentlich nicht verstehen, wieso.



und:

Scheinbar macht mich jetzt irgendetwas ängstlicher und getriebener.



26

Ich kann niemandem mehr ruhig zuhören.



27

Ich verspüre einen ständigen inneren Drang, mich zu bewegen.



28

Wenn ich jetzt aufstehe, wird mir zunächst immer schwindlig.



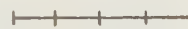
29

Beim Heben einer Tasse bemerke ich, daß ich jetzt stärker zittere als früher.



30

Ich schwitze jetzt mehr als sonst.



31

In letzter Zeit sehe ich viel schlechter.



oder:

Nach einer Zeit schmerzen mir jetzt die Augen.



32

Meine Schrift wird jetzt schlechter.



33

Beim Knöpfen habe ich jetzt Schwierigkeiten.



34

Meine Darmtätigkeit ist jetzt gestört.



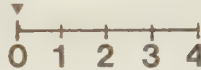
Bitte beide Seiten beantworten !

TRIFFT ZU :

STÖRT MICH :

35

In Armen und Schultern fühle ich mich steif.



36

Wenn ich in Gesellschaft bin, habe ich jetzt mehr Probleme mit dem Zittern.



37

Ich muß ständig umherlaufen oder auf der Stelle treten.



38

Im allgemeinen bin ich viel langsamer in allen meinen Bewegungen geworden.



39

Mein Mund steht jetzt immer etwas offen.



40

Meine Haut ist fettiger als früher, ich habe Hautunreinheiten oder Schuppen bekommen.



41

Meine Stimme ist leiser und eintöniger geworden.



42

Ich sitze oder liege jetzt mehr als früher.



43

Bei Aufregung zittere ich jetzt stärker.



44

Mein Herz schlägt mir jetzt immer bis zum Hals.



45

Manchmal würde ich jetzt am liebsten einfach etwas herausschreien.



L E B E N S L A U F

Name: Neher Albert Karl

Geburtstag, -ort: 25.11.1951 in Ottobeuren

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung: 9/58- 7/62 Grundschule in Ottobeuren
9/62- 7/66 Collegium Rupertinum in
Ottobeuren
9/66- 5/71 Bernhard- Strigel-
Gymnasium in Memmingen
19.6.71 Abitur

Zivildienst: 11/71- 2/73 Ziviler Ersatzdienst im
Kreiskrankenhaus Otto-
beuren
3/73- 9/73 Krankenpflegerhelfer im
Kreiskrankenhaus Otto-
beuren

Berufsausbildung: WS 73/74 - WS 74/75 Chemie Dipl. an
der LMU München
SS75- WS 79/80 Humanmedizin an der
LMU München

Hochschulabschluß: 10.4.80 und 21.5.80 Ärztliche
Prüfung

Auslandsaufenthalt: 5/80- 5/81 private Studienreise
nach Peru und Bolivien

Berufstätigkeit: seit 8/81 im Kreiskrankenhaus
Indersdorf auf der chirurgischen
Abteilung tätig.

